

Povezanost polimorfizma gena serotoninskoga transportera i doživljaja boli u porodu

Fumić Dunkić, Lidija

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:453568>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lidija Fumić Dunkić

**POVEZANOST POLIMORFIZMA GENA
SEROTONINSKOGA TRANSPORTERA I
DOŽIVLJAJA BOLI U PORODU**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2019.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lidija Fumić Dunkić

POVEZANOST POLIMORFIZMA GENA SEROTONINSKOGA TRANSPORTERA I DOŽIVLJAJA BOLI U PORODU

DOKTORSKI RAD

Mentori: izv. prof. dr. sc. Krunoslav Kuna

prof. dr. sc. Gorka Vuletić

Zagreb, 2019.



University of Zagreb

School of Dental Medicine

Lidija Fumić Dunkić

**ASSOCIATION POLYMORPHISM
SEROTONIN TRANSPORTER GENE AND
PAIN EXPERIENCE DURING CHILDBIRTH**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisors: Assoc. Prof. dr.sc. Krunoslav Kuna

Prof.dr.sc. Gorka Vuletić

Zagreb, 2019.

Rad je izrađen u Klinici za ženske bolesti i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb.

Lektor hrvatskog jezika: Natalija Štimac, prof. hrv.jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Silva Crnić, prof. engl. jezika

Povjerenstva za ocjenu i obranu rada:

1. Prof.dr.sc. Vanja Bašić Kes, predsjednica
2. Doc.dr.sc. Vesna Košec, član
3. Prof.dr.sc. Jasenka Markeljević, član
4. Doc.dr.sc. Dalibor Karlović, član
5. Izv.prof.dr.sc. Nada Božina, član
6. Prof.dr.sc. Neven Ljubičić, zamjena

Datum obrane: 02.10.2019.

Rad sadrži: 101 stranica
 26 tablica
 8 slika
 CD

Rad je vlastito autorsko djelo koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autora doktorskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos te za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

Disertacija je izrađena u Klinici za ženske bolesti i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Krunoslava Kune i prof. dr. sc. Gorke Vuletić.

Zahvala

Zahvaljujem svojem mentoru prof. dr. sc. Krunoslavu Kuni na pomoći, uputama, stručnim savjetima i podršci tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem također svojoj mentorici prof. dr. sc. Gorke Vuletić na golemoj podršci, susretljivosti, raspravama, stručnim savjetima i neograničenoj vjeri u moj uspjeh.

Velika hvala prof. dr. sc. Jasenki Markeljević, koja me otpočetak poticala, uz puno volje, vremena i nesebičnu pomoć u realizaciji ovog rada.

Zahvaljujem primaljama na pomoći u prikupljanju podataka.

Velika hvala mojoj prijateljici na moralnoj podršci, nesebičnoj pomoći i konstruktivnim savjetima.

Posebna zahvala mojoj kćeri i suprugu na svojoj podršci, strpljenju i ohrabrenju u realizaciji mojih planova.

SAŽETAK

Uvod: Porod se smatra najintenzivnijim bolnim doživljajem u životu žene koji je karakteriziran interindividualnom varijabilnosti. Za razliku od akutne i kronične boli, bol u porodu nije povezana s patologijom, već je posljedica fiziološkog procesa.

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada bio je istražiti povezanost između polimorfizma gena serotoninskog transportera, emocionalnog stanja roditelja te individualne percepcije boli u porodu u odnosu na izbor obezboljenog poroda, odnosno epiduralnu analgeziju.

Metode: Istraživanjem su obuhvaćene roditelje podijeljene u dvije skupine - one koje su izabrale porod s epiduralnom analgezijom i one bez epiduralne analgezije. Za procjenu boli korištene su jednodimenzionalne i multidimenzionalne ljestvice. Za procjenu intenziteta boli korištena je jednodimenzionalna ljestvica, VAS skala, te Melzack-McGillov upitnik o boli koji daje informacije o kvalitativnom aspektu boli. Za procjenu anksioznosti kao osobine korištena je ljestvica anksioznosti kao osobine ličnosti (STAI-X), čime se procjenjuju razmjerno stabilne individualne razlike u sklonosti anksioznosti. Analiza polimorfizama serotoninskog transportera, promotorske regije *SERTPR L/S* i introna 2 *SERTin2*, provodila se molekularnom analitičkom metodom koja se temelji na polimeraznoj lančanoj reakciji (PCR), dok se analiza *OPRM1 A118G* provodila metodom PCR u stvarnom vremenu.

Rezultati: Utvrđena je značajna razlika u doživljenom intenzitetu boli između dviju skupina ispitanica prema traženju epiduralne analgezije, s većim intenzitetom boli u skupini koja je tražila obezboljen porod. U skupini roditelja koje nisu tražile epiduralnu analgeziju ukupna anksioznost značajno je pozitivno povezana s ukupnim doživljajem boli, i to tako da je značajno povezana samo s afektivnom komponentom boli. Nadalje, utvrđeno je da roditelje s visokom anksioznošću imaju značajno jače izraženu afektivnu komponentu boli u odnosu na ispitanice s umjerenom i niskom anksioznošću. Nije utvrđena statistički značajna razlika s obzirom na procjenu boli niti u odnosu na stupanj anksioznosti u korelaciji s polimorfizmima gena serotoninskog transportera niti u odnosu na kombinaciju alela *OPRM1 A118G*.

Zaključak: Pokazalo se da su psihičko stanje i osobine roditelja povezani s doživljajem boli u porodu te da je subjektivni doživljaj intenziteta boli povezan s odlukom o traženju epiduralne analgezije u porodu.

Ključne riječi: bol u porodu, epiduralna analgezija, anksioznost, polimorfizam gena serotoninskog transportera

SUMMARY

ASSOCIATION POLYMORPHISM SEROTONIN TRANSPORTER GENE AND PAIN EXPERIENCE DURING CHILDBIRTH

Introduction: The experience of childbirth is a complex, subjective, multidimensional response to sensory stimulation. Birth is considered the most intense painful experience in a woman's life that is characterized by inter-individual pertinence. Unlike acute and chronic pain, the birth pain is not related to pathology but is a consequence of the physiological process.

Aim: The aim of this study was to investigate the correlation between serotonin transporter gene polymorphism, the emotional state of a woman, and the individual perception of birth pain in relation to the choice of painless delivery, e.i. epidural analgesia.

Methods: The study included 124 women, divided into two groups, 55 had delivery with epidural analgesia and 69 without epidural analgesia. One-dimensional and multidimensional scale was used to evaluate pain. For assessing pain intensity, a one-dimensional scale was used, the VAS scales of pain estimates ranging from 0 to 10, while the Melzack-McGill pain questionnaire was used to measure the qualitative aspect of pain. This multidimensional questionnaire provides information on the sensory component, affective component of the pain, and evaluates the component of total pain. STAI-X questionnaire was used to assess anxiety as a trait, thus estimating relatively stable individual personality differences in anxiety. Serotonin transporter polymorphisms, SERTPR L / S promoter regions (long and short and long alleles) and intron 2 The SERTin2-VNTR (variable number of tandem repeats) was performed using a molecular analytical method based on polymerase chain reaction (PCR), while assay for alleles of OPRM1 A118G.

Results: Significant difference in the observed intensity of pain between the groups according to the request for epidural analgesia was found with higher pain intensity in the group that requested painless delivery. In the non-epidural analgesic group, total anxiety is significantly connected with the overall pain experience in a way that is significantly associated only with the affective component of pain. Furthermore, it has been proven that high anxiety women have a significant increase in the affective component of pain compared to moderate and low anxiety subjects, while subjects with low and moderate anxiety do not statistically significantly differ in the average affect factor affecting the patient.

Given the expression of polymorphisms of the serotonin transporter gene, there was no statistically significant difference in relation to the assessment of pain in either one component or overall pain as compared to the degree of anxiety. There was also no significant correlation between the frequency of combination of alleles OPRM1 A118G and pain or anxiety experiences.

Conclusion: No significant correlation of serotonin gene transporter gene polymorphism and pain experience was found in this study, which can be partly attributed to a small sample size. It has been shown that the women's psychological characteristics are related to the experience of birth pain and that the subjective experience of pain intensity is related to the decision to seek epidural analgesia in childbirth.

Key words: birth pain, epidural analgesia, anxiety, serotonin transporter gene polymorphism

POPIS OZNAKA I KRATICA

Th	torakalna kralježnica
L	lumbalna kralježnica
S	sakralni dio kralježnice
PCA	analgezija vođena od strane pacijenta (engl. <i>patient control analgesia</i>)
VAS	vizualna analogna ljestvica (engl. <i>visual analogue scale</i>)
BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>Body Mass Index</i>)
STAI	upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (engl. <i>State-Trait Anxiety Inventory</i>)
SF-MPQ	Melzack-McGillov upitnik o boli
5-HTT	serotoninski transporter (engl. <i>5-hydroxytryptamine transporter</i>)
5-HTTLPR	promotorska regija serotoninskog transportera (engl. <i>5-HTT gene linked polymorphic region</i>)
5-HT _{in} 2VNTR	intronska regija serotoninskog transportera (engl. <i>variable number of tandem repeats</i>)
S	kratki alel promotorske regije gena za 5-HTT (engl. <i>short</i>)
s	kratki alel intronske regije gena za 5-HTT (engl. <i>short</i>)
L	dugi alel promotorske regije gena za 5-HTT (engl. <i>long</i>)
l	dugi alel intronske regije gena za 5-HTT (engl. <i>long</i>)
SERT	serotoninski transporter (engl. <i>serotonin transporter SERT or 5-HTT-sodium-dependent serotonin transporter</i>)
SLC6A4	gen serotoninskog transportera
SSRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>)

COMT	engl. <i>Catechol-O-methyl transferase</i>
H2TRA	serotonin
ADRB2	β 2 podtip adrenergičkog receptora
MC1R	receptor za melanokotin
GCH1	engl. <i>GTP cyclohydrolase</i>
KCNS1	naponski kalijev kanal (engl. <i>voltage-gated potassium channel</i>)
CYP3A4	Citokrome P450 3A4
CYP2D6	Citokrome P450 2D6
PCR	polimerazna lančana reakcija (engl. <i>polymerase chain reaction</i>)
ABCB1	gen koji kodira transporter P-glikoprotein
OPRM1	opioidni receptor Mu 1

Sadržaj

SAŽETAK.....	6
SUMMARY.....	7
1. UVOD	1
1.1 Bol	1
1.1.1 Podjela boli s obzirom na vremensku komponentu	1
1.1.2 Patofiziologija boli.....	2
1.2 Bol u porodu	3
1.2.1 Fiziologija poroda	5
1.2.2 Fiziologija boli u porodu.....	6
1.2.3 Epiduralna analgezija.....	10
1.3 Anksioznost u porodu	12
1.3.1 Anksioznost.....	13
1.3.2 Genetika i anksioznost	15
1.3.3 Anksioznost i bol	17
1.4 Geni i akutna bol.....	17
1.4.1 Polimorfizam gena serotoninskog transportera	20
1.4.2 Opioidni receptor mu 1	23
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	25
2.1 Hipoteza.....	25
2.2 Ciljevi istraživanja.....	25
3. ISPITANICI I METODE	26
3.1 Ispitanici	26
3.2 Metode	26
3.3 Ljestvice.....	27
3.3.1 Jednodimenzionalna ljestvica	27
3.3.2 Multidimenzionalne ljestvice	27
3.4 Postupak uzimanja uzorka krvi.....	28
3.4.1 Metoda genotipizacije	29
3.5 Suglasnost ispitanica.....	38
3.6 Statistička obrada podataka	38
4. REZULTATI	39
4.1 Testiranje preduvjeta za korištenje parametrijskih postupaka.....	39

4.2 Deskriptivna statistika za ispitivane varijable	40
4.3 Analiza polimorfizama serotoninskog transportera, promotorske regije SERTPR L/S .	44
4.4 Analiza polimorfizma OPRM1 A118G	49
4.5 Analiza psiholoških varijabli anksioznosti, doživljaja intenziteta i kvalitete boli	55
5. RASPRAVA	63
6. ZAKLJUČCI	70
7. POPIS LITERATURE.....	72
8. ŽIVOTOPIS.....	87

1. UVOD

1.1 Bol

Prema definiciji IASP-a (Svjetskog društva za izučavanje boli), bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (1, 2). Tijekom vremena definicija boli doživjela je različite promjene i ova definicija danas je općeprihvaćena u cijelom svijetu. Inicijalno je bol bila jednodimenzionalni entitet koji je evoluirao do multidimenzionalnog entiteta koji, uz senzornu komponentu koja je najčešće predominantna, uključuje kognitivnu i afektivnu komponentu. Bol je subjektivni doživljaj, svaki pojedinac isti bolni podražaj doživjet će na drugačiji način, na što utječe niz faktora kao i prethodni doživljaj boli.

1.1.1 Podjela boli s obzirom na vremensku komponentu

S obzirom na vremensku komponentu, odnosno na trajanje, bol dijelimo na akutnu i kroničnu. Akutna bol definira se kao bol koja je nastala nedavno i limitiranog je trajanja. Ona je kratkog trajanja, do 3 mjeseca, obično traje dok se ne riješi njezin uzrok, ozljeda ili bolest (3). Aktivirajući simpatički živčani sustav, bol inicijalno predstavlja upozorenje čovjeku kako bi se izbjeglo daljnje ozljeđivanje. Akutna bol obično dobro odgovara na liječenje.

Do 41% pacijenata koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu navodi umjerenu do jaku akutnu postoperativnu bol usprkos primijenjenim protokolima za liječenje akutne boli (4). Operacija ingvinalne kile jedan je od najčešćih kirurških postupaka (5) te približno 40% pacijenata u ranim satima i danima nakon operacije navodi umjerenu do jaku akutnu bol, koja može negativno utjecati na njihovo fizičko i mentalno zdravlje (6, 7, 8).

Kronična bol je bol koja traje duže od 3 mjeseca, često perzistira i nakon završetka faze cijeljenja, a može biti i bez jasnog uzroka. Recentna istraživanja pomažu u razumijevanju mehanizama koji uzrokuju razvoj kronične boli nakon akutne boli (9). Kod pacijenata koji pate od kronične boli u 67% slučajeva postoji neki psihijatrijski morbiditet (10). Poremećaji ličnosti prisutni su u 31 do 59% bolesnika s kroničnom boli (11).

1.1.2 Patofiziologija boli

Prema patofiziološkom mehanizmu bol se dijeli na nociceptivnu i neuropatsku bol. Detekcija štetnih podražaja perifernim senzornim živčanim završecima (nociceptori) zahtijeva pretvaranje štetnih podražaja u električnu aktivnost te provođenje nociceptivnog signala perifernim osjetnim živcima u središnji živčani sustav (CNS) (12, 13). Primarni aferentni nociceptori široko su rasprostranjeni u cijelom tijelu (koža, mišići, zglobovi, utroba, moždane ovojnice) i obuhvaćaju oba vlakna srednjeg promjera, mijelinizirana A-delta vlakna i polimerizirajuća nemijelinizirana C vlakna malog promjera. Nociceptori se aktiviraju štetnim podražajima, koji uključuju intenzivan pritisak, ekstremne temperature ($>40-45^{\circ}\text{C}$ ili $<15^{\circ}\text{C}$) i štetne kemikalije. Bolni impuls putuje od nociceptora putem aferentnih živaca u dorzalni rog kraljeznične moždine te spinalamičkim putem do mozga. Različita kvaliteta doživljaja boli širi se pomoću pet glavnih puteva kraljeznične moždine; spinalamičkim, spinoretikularnim, spinomezencefaličkim, cervikotalamičkim i spinohipotalamičkim (14). Spinalamički put ide iz primarnih aferentnih terminala u lamini I i II, preko veza u lamini V dorzalnog roga, do talamusa, a zatim do somatosenzornog korteksa (15). Ovaj put pruža informacije o senzorno-diskriminativnim aspektima boli (tj. mjesto i vrsta bolnog podražaja). Spinoretikularni i spinomezencefalički (spinoparabrahijalni) putevi projiciraju se u medulu i srednji mozak i važni su za integraciju nociceptivnih informacija s uzbuđenjem (arousal), homeostatskim i autonomnim odgovorima kao i za projiciranje na središnja područja koja su važna za emocionalnu ili afektivnu komponentu boli (16, 17).

Neuropatska bol definirana je kao bol koja je uzrokovana lezijom ili bolesti somatosenzornog živčanog sustava (18). Procjenjuje se da je prevalencija neuropatske boli značajno viša nego što se inicijalno mislilo. Procjenjuje se da oko 3% bolesnika u okviru akutnog liječenja boli javlja neuropatsku bol (19). Neuropatska bol može biti posljedica metaboličkih poremećaja. Obično se prezentira u okviru kronične boli. Neuropatska bol po centralnom tipu prisutna je u sklopu moždanog udara, ozljede kraljeznične moždine, multiple skleroze, pri čemu su inducirane strukturalne i funkcionalne promjene s multiplim točkama nociceptivnog puta s dugotrajnim psihobiološkim posljedicama (20).

Neuropatska i disfunkcionalna bol kod nekih je pacijenata prvi znak kronične boli. Važno je prepoznati pacijente u fazi tranzicije. Na razvoj kronične boli mogu utjecati genetički i psihološki faktori te njihova interakcija s akumuliranim psihološkim i socijalnim doživljajem boli (21, 22).

Opće je poznato da se iskustvo boli može opisati pomoću dvije odvojene dimenzije: jedna se odnosi uglavnom na senzorno-diskriminativne aspekte, a druga na afektivno-motivacijske značajke percepcije boli. Postoje uvjerljivi dokazi da se te dvije dimenzije, senzorna i afektivno-motivacijska, mogu razdvojiti i da je afektivno-motivacijska komponenta snažno modulirana kontekstom i kognitivnom procjenom boli (23). Ova afektivno-motivacijska dimenzija može se determinirati kroz dvije faze procesa. Prva faza obuhvaća trenutni afektivni odgovor na štetni stimulus (obično se naziva "neugodnost boli"), dok je druga faza dužeg trajanja te je povezana s kompleksnijim emocionalnim reakcijama kao što su frustracija, depresija i ljutnja (24).

Afektivna dimenzija boli uključuje neugodnost, strah i uzbuđenje povezane s boli, s jakim nagonom za bijeg ili izbjegavanjem te neugodnosti (25). Težina akutne postoperativne boli može imati značajan negativan utjecaj na pacijenta uzrokujući povećan psihološki distres (26, 27, 28). U bolesnika koji su bili podvrgnuti operaciji ventralne kile 38,7% je izvijestilo o jako izraženoj afektivnoj komponenti boli povezanoj s postoperativnom boli 24 mjeseca nakon operacije (29).

Percepcija boli uključuje mnogo više od puke senzacije. Afektivna i evaluativna komponenta boli često su jednako važne kao i sama proizvodnja i prijenos signala boli. Ti emocionalni aspekti najistaknutiji su u bolesnika s kroničnom boli, ali poznavanje psihologije boli može uvelike poboljšati liječenje akutne boli (30). Serotonin i noradrenalin također su uključeni u modulaciju senzornog stimulusa, čime se može objasniti kako depresija i antidepresivi utječu na percepciju boli (31). Razumijevanje utjecaja straha, očekivanja i pažnje može pomoći liječnicima da se učinkovitije bave liječenjem akutne boli. Psihološki problemi osobito su izraženi kod kronične boli. Pri liječenju akutne boli ne posvećuje se dovoljno pažnje psihološkom stanju bolesnika, no može mu se pomoći prepoznavanjem takvog stanja i upućivanjem psihijatru ili multidisciplinarnom timu (30).

1.2 Bol u porodu

Doživljaj boli u porodu je kompleksan, subjektivan, multidimenzionalan odgovor na senzorni stimulus tijekom poroda. Bol je subjektivan doživljaj te će svaki pojedinac isti bolni podražaj doživjeti na drugačiji način, odnosno drugačijim intenzitetom, što je posljedica niza čimbenika. Za razliku od akutne i kronične boli, bol u porodu nije povezana ni sa kakvom patologijom, već sa specifičnim, u konačnici vrlo sretnim događajem, rođenjem novog života. Postavlja se

pitanje zašto takav fiziološki proces može uzrokovati bol i to je do sada bilo temom mnogih filozofskih i religioznih debata.

Porod se smatra najintenzivnijim bolnim doživljajem u životu žene koji je karakteriziran interindividualnom varijabilnosti. Bol postupno postaje sve intenzivnija s napredovanjem poroda, s tim da anksioznost, strah i neznanje mogu u velikoj mjeri utjecati na doživljaj boli u porodu (32). Posljedice jake boli u porodu mogu biti hiperkarbija, gubitak svijesti, smanjen protok krvi u maternici (33).

Percepcija boli je multifaktorijalna, posljedica je niza psiholoških i fizičkih faktora koji u značajnoj mjeri mogu utjecati na doživljaj boli, što uključuje prethodni doživljaj boli, pomoć tijekom poroda, osjećajnost, anksioznost, strah, socioekonomsko stanje, edukaciju prije poroda, trajanje poroda, veličinu djeteta i niz ostalih faktora (34). Bol je subjektivni doživljaj uz izraženu individualnu varijabilnost, pri čemu će na isti bolni podražaj svaka žena odgovoriti različitim kliničkim odgovorom (33). Jaka bol doživljena tijekom poroda može biti jedan od prediktivnih faktora za razvoj posttraumatskog stresnog poremećaja nakon poroda (35).

Mnogi psihološki faktori mogu utjecati na doživljaj boli u porodu, samostalno ili u korelaciji s genetskom varijabilnosti. Dosad su provedena brojna istraživanja koja dovode u vezu postporođajnu depresiju i anksioznost povezane s doživljajem boli u porodu.

Akutna bol, kao što je i bol u porodu, sastoji se od dvije komponente, senzorne i afektivne. Kod traume perifernog tkiva bolni stimulus s periferije odlazi perifernim živčanim vlaknima u stražnji rog kraljeznične moždine te ascendentnim putevima do talamusa i korteksa velikog mozga. U tom svjetlu može se shvatiti i senzorna komponenta boli u porodu.

Neka ranija istraživanja pokazala su da manji doživljaj boli u porodu imaju žene starije dobi, udane, dobrog socijalnog stanja, s dobrim iskustvom s prijašnjih poroda te pri planiranoj trudnoći (36, 37).

Također, doživljaj boli razlikuje se između prvorotkinja i višerotkinja; prvorotkinje imaju intenzivniji doživljaj boli nego višerotkinje, naročito one kod kojih nisu provedene antenatalne pripreme za porod. Dosadašnja istraživanja ukazuju na to da žene koje prvi put rađaju imaju u većoj mjeri izraženu senzornu komponentu boli tijekom rane faze poroda nego višerotkinje (38), koje pak imaju intenzivniji doživljaj boli tijekom zdjelične faze poroda zbog iznenadne stimulacije nociceptora koji okružuju vaginalni svod, vulvu i perineum (39) te zbog bržeg spuštanja fetusa (40, 41).

Bolovi u porodu, kao i neugodnost za majku, mogu imati štetne učinke na fetus. Bol u porodu spada u kategoriju jake boli, na ljestvici boli rangirana je vrlo visoko, ali unatoč tome njezino se pamćenje s vremenom smanjuje (42). Međutim, memorija boli u porodu je kratkotrajna, čak i među roditeljima koje su doživjele jake bolove 90% pronašlo je zadovoljstvo tri mjeseca nakon poroda (43). Ova kratkotrajna memorija može biti povezana s najčešće pozitivnim ishodom poroda. Olakšanje porođajne boli složeno je i često izazovno bez regionalne analgezije. Učinkovito liječenje boli u porođaju ima relativno malu ulogu u zadovoljstvu žene porodom (44).

Rianne i suradnici istraživali su prevalenciju postporođajne boli u Nizozemskoj te pokušali procijeniti specifične čimbenike rizika za razvoj kronične boli nakon poroda. Prema istraživanju stope prevalencije postporođajne boli kreću se od manje od 1% do gotovo 20%.

Žene koje su rodile carskim rezom vrlo su rijetko razvile postporođajnu bol, što je vjerojatno povezano s postoperativnim liječenjem boli opioidima i/ili epiduralnom analgezijom. Istraživanje je pokazalo da bi liječenje jake boli nakon vaginalnog poroda s epiduralnom analgezijom vjerojatno u značajnoj mjeri smanjilo razvoj postporođajne boli. Usprkos ograničenjima u istraživanju, ova studija pokazala je da je ova „nova“, značajna bol nakon poroda kod Nizozemki ozbiljan problem s relativno visokom prevalencijom i 2 godine nakon poroda. Rezultati ovog istraživanja pokazali su značajnu implikaciju boli na fizički i mentalni život žene (45).

1.2.1 Fiziologija poroda

Porod ima četiri faze: fazu dilatacije - prva faza, fazu spuštanja - druga faza, porod - treća faza te četvrta faza - porod posteljice.

Bol tijekom prve faze poroda može se shvatiti kao visceralna bol s komponentama nociceptivne boli. Visceralna bol javlja se uslijed kontrakcije uterinog segmenta, dok je nociceptivna bol posljedica mehaničke distenzije donjeg uterinog segmenta i cervikalne dilatacije. Mehanoreceptori u miometriju generiraju nociceptivni stimulus kao reakciju na uterinu kontrakciju. S napredovanjem poroda te daljnjim napredovanjem cervikalne dilatacije pojačava se intenzitet boli. Brzina dilatacije cerviksa i donjeg uterinog segmenta korelira s intenzitetom boli. Kada tijekom poroda dilatacija cerviksa napreduje vrlo polako ili je fetus u abnormalan položaju, jake kontrakcije povezane su s vrlo jakim boli. Uterina kontrakcija je izometrijska, protiv opstrukcije, te je jaka uterina kontrakcija uzrok jake boli.

Tijekom druge faze poroda, kada je cerviks potpuno dilatiran, nociceptivni stimulus potječe od kontrakcija uterusa i distenzije donjeg uterinog segmenta. Bol koja potječe od cervikalne dilatacije se smanjuje, ali se progresivno povećava pritisak fetusa na zdjelične strukture uzrokujući somatsku bol, s rastezanjem i pucanjem fascije i subkutanog tkiva donjeg dijela porođajnog kanala, distenzijom perineuma i pritiskom na perinealne skeletne mišiće.

1.2.2 Fiziologija boli u porodu

Bol u porodu je akutna bol te, za razliku od druge akutne boli koja je posljedica traume, operacijskog zahvata ili znak neke teže bolesti, nije posljedica patološkog procesa. Bol u porodu posljedica je fiziološkog procesa - rađanja djeteta. Definirana je dvjema dimenzijama, senzornom i afektivnom komponentom boli.

Porod je aktivni proces rađanja djeteta, a karakteriziraju ga pravilne, bolne kontrakcije maternice koje se povećavaju učestalošću i intenzitetom prema kraju poroda. Senzorna komponenta boli ima dvije komponente: visceralnu i somatsku, a njihova anatomska podloga je dobro dokumentirana. Cerviks ima središnju ulogu u prvoj i drugoj fazi poroda.

Visceralna bol javlja se u ranoj prvoj fazi i drugoj fazi poroda. Kod svake kontrakcije maternice tlak se prenosi na cerviks koji uzrokuje istežanje i rastežanje te posljedično aktiviranje ekscitatornih nociceptivnih aferenti puteva. Ovi aferenti živci inerviraju endocerviks i donji segment od T10 do L1.

Senzorna komponenta posljedica je kontrakcije uterusa, dilatacije cerviksa ili epiziotomije. Tijekom prve faze poroda bol je kombinacija visceralne i nociceptivne boli. Visceralna bol je izražena u prvoj fazi poroda pri dilataciji cerviksa, dok je nociceptivna bol u većoj mjeri izražena u drugoj fazi poroda pri mehaničkoj distenziji donjeg uterinog segmenta i cervikalnoj dilataciji. Visok prag mehanoreceptora u miometriju generira nociceptivni stimulus u odgovoru na kontrakciju uterusa. Tijekom dugotrajnih poroda, pri ponovljenim kontrakcijama uterusa granica podražaja mehanoreceptora i kemoreceptora u miometriju se smanjuje te se na taj način intenzivira doživljaj boli (46, 47). Nociceptivni stimulus nastaje kao posljedica podražaja nociceptora u miometriju uslijed kontrakcija te se bolni stimulus prenosi perifernim živcima u stražnji rog kralježnične moždine. Visceralna bol prenosi se malim nemijeliniziranim C vlaknima koja putuju zajedno sa simpatičkim vlaknima i prolaze kroz maternicu, cervikalni i hipogastrični živčani plexus u glavni simpatički lanac. Vlakna iz simpatičkog lanca također

prolaze preko korijena stražnjeg živca do sinapse u dorzalnom rogu kralježnične moždine. Neka vlakna prelaze na razini dorzalnog roga s ekstenzivnim rostralnim i kaudalnim ekstenzijama, što rezultira slabo lokaliziranom boli. Prilikom ovog bolnog stimulusa oslobađaju se kemijski medijatori koji uključuju bradikinin, leukotriene, prostaglandine, serotonin, supstancu P i mliječnu kiselinu (44).

Nociceptivni stimulus kao posljedica kontrakcije uterusa prenosi se u prvoj fazi poroda na nivou Th10-L1 kralježnične moždine. Visceralnu bol roditelja će većinom definirati kao bol u abdominalnoj stijenci, lumbosakralnoj regiji, zdjelici, glutealnoj regiji te eventualno u natkoljenicama. Ipak, većina žena bol tijekom kontrakcija definirat će kao bol u donjem dijelu abdomena. Od 15 do 74% roditelja bol će doživjeti kao bol u donjem dijelu leđa koja je konstantno prisutna, a ne nužno samo kod kontrakcija (48, 49).

U drugoj fazi poroda, kada je cerviks potpuno dilatiran, nociceptivni stimulus prisutan je kao posljedica pritiska fetusa na okolne strukture u maloj zdjelici, što ima za posljedicu rastezanje fascije i subkutanog tkiva te perineuma uz pritisak na perinealne mišiće. Taj dio boli prenosi se pudendalnim živcima u sakralne ogranke, S2-S4 (50, 51).

Somatska bol prenosi se finim, mijeliniziranim, brzo prenosivim A-delta vlaknima. Prijenos se odvija preko pudendalnih živaca i perinealnih grana na S2 - S4 živčane korijene. Somatska vlakna iz kožnih grana ilioingvinalnih i genitofemoralnih živaca također nose aferentna vlakna prema L1 i L2.

Somatska bol pojavljuje se u većoj mjeri prema trećoj fazi poroda, ima oštar karakter te je prisutna u vagini, rektumu i perineumu. Ova bol projicira se u odgovarajuće dermatome T10 i L1 i uspoređuje se s visceralnom boli, ali je otpornija na opioidne lijekove u odnosu na visceralnu bol (44).

Svi rezultirajući živčani impulsi (visceralni i somatski) prelaze u stanice dorzalnih rogova, gdje se obrađuju i prenose u mozak preko spinotalamičkog trakta. Prijenos na hipotalamički i limbički sustav objašnjava emocionalne i autonomne odgovore povezane s boli.

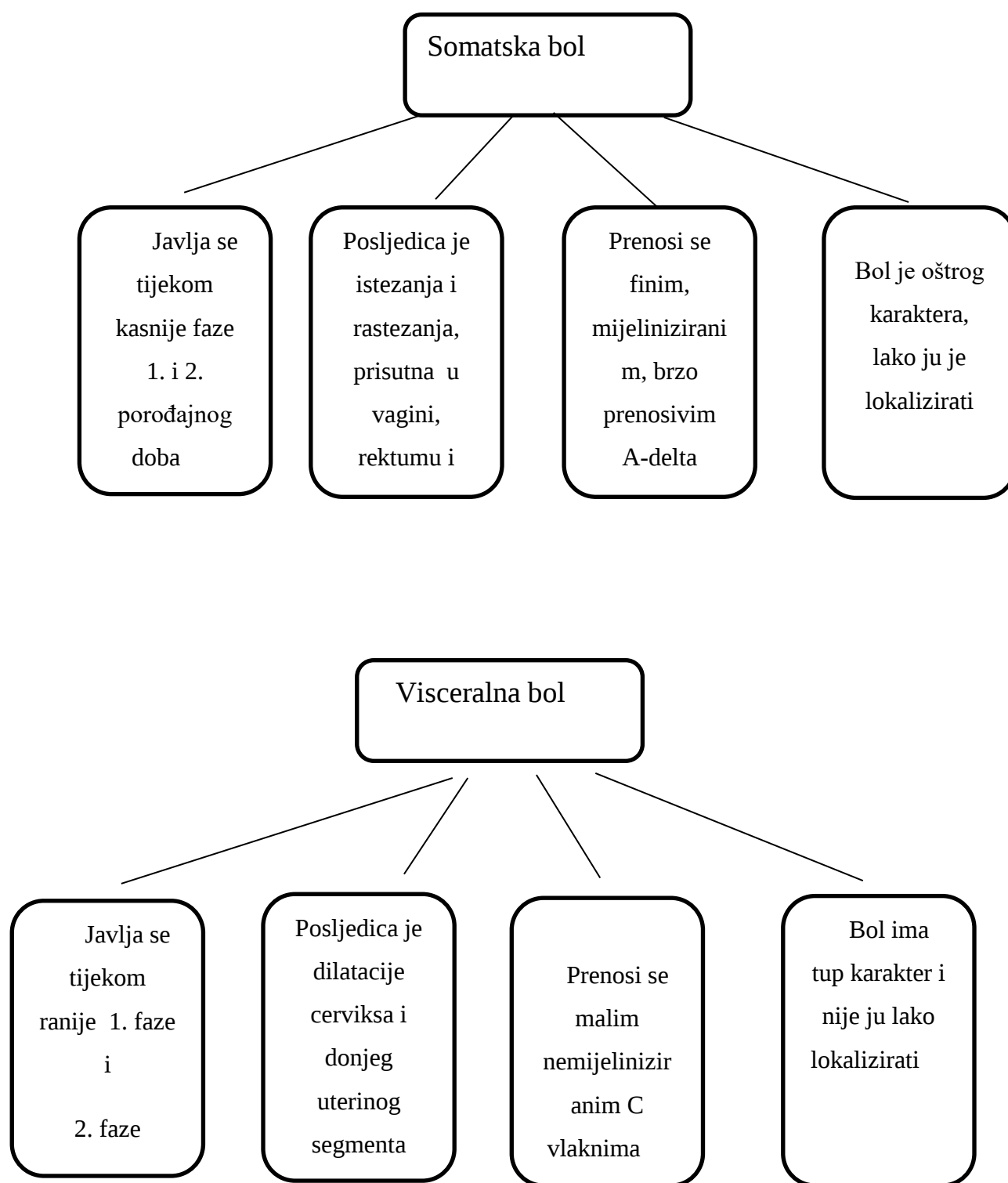
Nociceptivni stimulus prenosi se iz uterusa perifernim živcima u stražnji rog kralježnične moždine te dalje spinotalamičkim putem u talamus i potom u korteks.

Afektivna komponenta boli je emocionalna i psihička komponenta boli primjer je kako različite psihološke varijable mogu u značajnoj mjeri utjecati na doživljaj boli u porodu. No, bol u

porodu je vrlo kompleksan događaj i neizbježno se senzorna i emocionalna komponenta isprepleću i u velikoj mjeri utječu jedna na drugu te se u konačnici ne može do kraja eliminirati ni jedna komponenta.

Bolovi u porodu imaju dvije komponente: visceralnu bol, koja se javlja tijekom prve i druge faze poroda, te somatsku bol, koja se javlja tijekom kasne prve faze i druge faze.

Bol u porodu u prvoj fazi prenosi se od T10 do L1 spinalnih segmenata, dok se u drugoj fazi prenosi od T12 do L1 te u finalnoj fazi poroda u spinalne segmente od S2 do S4.



Slika 1. Karakteristike somatske i visceralne boli

Preuzeto iz Labor S, Maquire S. The Pain of Labour. Rev Pain. 2008 Dec; 2(2): 15–19. (44)

1.2.3 Epiduralna analgezija

Tijekom godina razvijale su se i prilagođavale razne metode farmakološkog i nefarmakološkog liječenja boli u porodu. Epiduralna analgezija je zlatni standard u liječenju boli u porodu (52), optimalna je za kupiranje boli u porodu u odnosu na sve druge opcije. Kod gotovo 90% žena postiže se optimalna analgezija epiduralnom analgezijom bez povećanog rizika za završetak poroda carskim rezom (52). Dosad su razvijene brojne metode ublažavanja boli u porodu, muzikoterapija, dušični oksidul, relaksacijske tehnike, akupunktura, masaža, remifentanil u kontinuiranoj infuziji, hipnoza, aromaterapija, ali ni jedna od navedenih opcija nije se pokazala dovoljno suficijentna u odnosu na epiduralnu analgeziju (53).

Epiduralna analgezija smanjuje rizik od fetalne acidoze te potrebu za naloksonom nakon poroda (52). Epiduralna analgezija ne rezultira većim Apgar skorom u prvih 5 minuta u usporedbi s različitim opioidima danim putem intermitentne primjene ili PCA pumpe (52). Epiduralna analgezija ne dovodi do dugotrajne boli u leđima niti do glavobolja i migrena (54). Međutim, u istraživanoj skupini žena prije poroda ($n = 509$) 39% je izrazilo zabrinutost zbog neuroksijalne analgezije, dok je 46% od 129 žena koje su odbile epiduralnu analgeziju to učinilo zbog zabrinutosti oko tehnike (55).

Primjena epiduralne analgezije ne povećava rizik za završetak poroda carskim rezom, ali povećava stopu carskog reza zbog fetalnog distresa. Također povećava trajanje drugog porođajnog doba i stopu potpomognutog vaginalnog poroda (52).

Najčešće komplikacije uzrokovane epiduralnom analgezijom su hipotenzija majke, motorički blok, retencija urina te povišena temperatura kod majke tijekom poroda (52). Nijedna od ovih studija nije izvijestila o rijetkim, ozbiljnim štetnim učincima epiduralne analgezije (vidi odjeljke 5.6.5.1 do 5.6.5.3).

U Kanadi 30-69% žena rađa s epiduralnom analgezijom (56), dok je u velikim bolnicama u SAD-u od 1981. do 2001. epiduralnu analgeziju koristilo oko 60% žena (57).

Epiduralna analgezija omogućuje bolju analgeziju tijekom poroda u odnosu na ostale opcije te najčešće nisu potrebni drugi modaliteti liječenja boli, ali oslobađanje od boli tijekom poroda s epiduralnom analgezijom ne utječe značajno na zadovoljstvo majke (52).

Do sada se pokušalo istražiti može li prisutnost anksioznosti kao osobine rezultirati većim zahtjevima za epiduralnom analgezijom te potencijalni utjecaj anksioznosti na analgetski učinak epiduralnog bloka (44).

Na procjeni i mjerenju boli temelji se daljnja odluka o terapijskim postupcima. S obzirom na to da je bol subjektivna i individualna, većina mjerenja zasniva se na individualnoj procjeni (56). Danas postoji velik broj skala za procjenu intenziteta boli. Jedna od najčešće primjenjivanih je jednodimenzionalna, vizualna analogna skala (VAS) kojom se mjeri intenzitet boli na skali od 0 do 100, pri čemu je 0 bez bolova, a 100 najjača moguća bol. Jednostavna je i brza za upotrebu sa širokim rasponom vrijednosti. Nadalje, pri procjeni boli koriste se multidimenzionalne skale, jedna od najčešće primjenjivanih je McGill Pain Questionnaire kojom se procjenjuje senzorna, afektivna i ukupna komponenta boli (58).

Lim i suradnici istraživali su utjecaj epiduralne analgezije kao oblika eliminiranja porođajne boli na razvoj postpartalne depresije te zaključili da žene koje su uzele epiduralnu analgeziju kao način kontrole boli tijekom poroda imaju značajno niži prediktivni faktor za razvoj postpartalne depresije nego žene koje nisu rađale s epiduralnom analgezijom. Ovi podaci ukazuju na to da je potrebno jasnije istražiti kliničko značenje analgezije tijekom poroda u razvoju postpartalne depresije (59).

S obzirom na vrijeme primjene epiduralne analgezije metaanaliza je pokazala da prilikom primjene epiduralne analgezije rano ili kasno nema klinički značajnih razlika s obzirom na ishod poroda (60), a posebno ne postoje razlike s obzirom na instrumentalni završetak poroda niti na trajanje drugog porođajnog doba ili štetan utjecaj na dijete.

S obzirom na različite koncentracije i različite vrste lokalnih anestetika za epiduralnu analgeziju metaanaliza preferira nižu koncentraciju ($\leq 0,1\%$) bupivakaina ili ropivakaina ($\leq 0,17\%$) (57). Niske koncentracije povezane su s manjom vjerojatnosti za asistirani završetak poroda, skraćuje se drugo porođajno doba, manja je učestalost motoričkog bloka, rjeđe se javlja retencija urina, ali nema razlike s obzirom na završetak poroda carskim rezom (9). Međutim, niže koncentracije lokalnog anestetika povezane su s povećanim i višim Apgar skorom u prvoj minuti, ali ne i nakon 5 minuta. Nema evidentnog utjecaja na kontrolu boli, mučninu i povraćanje, hipotenziju, abnormalnosti srčanog ritma fetusa ili potrebu za neonatalnom reanimacijom (61).

Probijajuća bol se tijekom epiduralne analgezije javlja u jednoj ili više epizoda. Chan i sur. su u svojoj studiji pokazali da se javlja u 14,2% slučajeva. Čimbenici koji se povezuju s pojavom epizodične boli u porodu tijekom epiduralne analgezije su veći BMI, potreba za ponovljenim postavljanjem epiduralnog katetera, veći volumen upotrijebljenih lokalnih anestetika, veći broj zabilježenih bolova, viši Bromage skor, potreba za instrumentalnim završetkom poroda ili carskim rezom, venska punkcija ili duralna punkcija tijekom postavljanja epiduralnog katetera,

prisutnost visokog bloka, potreba za kateterizacijom i smanjeno zadovoljstvo roditelja (62). Povećani BMI također može dovesti do poteškoće prilikom insercije epiduralnog katetera te veće vjerojatnosti za failed blok (63). Roditelji s epizodičnom boli mogle bi zahtijevati veću ukupnu količinu lokalnog anestetika, s posljedično većom vjerojatnošću za viši blok uključujući i motorički blok s višim Bromage skorom u odnosu na roditelje koje su dobivale samo bolus lokalnog anestetika (63). Hess i suradnici također su pronašli povezanost između jačine boli i epizodične boli u porodu (64). Mogući mehanizmi uključuju perifernu ili centralnu senzitivizaciju i moguću tahifilaksiju kao posljedicu povećane doze lokalnog anestetika. Kronična bol je učestalija nakon carskog reza nego nakon vaginalnog poroda.

Liječenje akutne boli tijekom trudnoće i poroda je nužno kako bi se spriječio razvoj kronične boli. Učinkoviti perioperativni blok nociceptora kao i upotreba analgetika u kombinaciji najbolji je način prevencije razvoja kronične boli te sprečava razvoj centralne senzitivizacije (65).

1.3 Anksioznost u porodu

Rođenje djeteta događaj je u životu žene koji je prožet vrlo jakim emocijama. Porod je relativno kratak događaj, ali može ostaviti dugotrajne posljedice u životu žene. Negativna iskustva u porodu mogu u konačnici utjecati na pojavu postporođajnih psihijatrijskih simptoma, seksualnu disfunkciju i percepciju budućih poroda te mogu imati negativan utjecaj na odnos majke i djeteta (66). Strah od boli u porodu može uzrokovati emocionalni disbalans te izbjegavanje aktivnosti, što pak može dovesti do egzacerbacije bolova u znatno većoj mjeri nego u roditelja koje nemaju taj strah.

Lang i suradnici istraživali su utjecaj anksioznosti na doživljaj boli u porodu. Pojava anksioznosti tijekom sredine trudnoće prediktor je intenzivnijeg doživljaja boli u porodu, i to obje komponente boli, afektivne i senzorne. Anksioznost je važna karakteristika roditelja koje se pripremaju za porod te se kod njih preporučuje korištenje bihevioralnih i kognitivnih tehnika kako radi smanjivanja očekivanja boli tako i radi smanjivanja doživljaja boli (67).

Depresija i anksioznost u velikoj se mjeri javljaju pri porodu te imaju značajan utjecaj na majku i dijete (68, 69, 70). Tijekom trudnoće može doći do pojave znakova depresije i anksioznosti, prema nekim procjenama javljaju se kod 37,1 do 54% žena, dok se u periodu nakon poroda depresija javlja kod 23 do 42,6% žena, a anksioznost kod 24,3 do 30,7% žena (71).

Prilikom zahtjeva za epiduralnom analgezijom u vaginalnom porodu dokazana je povezanost sa stanjem anksioznosti u smislu povećane razine stanja anksioznosti, dok nema povezanosti s anksioznosti kao osobinom. Anksioznost koja se javlja u porodu ne povezuje se s intenzitetom boli u porodu, ali može utjecati na učinak epiduralne analgezije. Stanje anksioznosti ne utječe na trajanje poroda i njegov ishod, ali može negativno utjecati na Apgar skor novorođenčeta u prvoj minuti (72).

U svom istraživanju Floris i sur. nisu uspjeli dokazati povezanost između anksioznosti i zahtjeva za epiduralnom analgezijom u ranoj fazi poroda prilikom dolaska u bolnicu. Prilikom evaluacije anksioznosti tijekom poroda ona se može povezati s intenzitetom boli (73).

Tijekom poroda mnoge žene osjećaju strah i anksioznost. Prevalencija straha tijekom trudnoće u rasponu je od 10 do 50% ovisno o definiciji i stupnju straha (74, 75), mada je definicija perinatalne anksioznosti kompleksna. Depresija i anksioznost imaju veliku prevalenciju tijekom poroda (76, 77) te u značajnoj mjeri utječu na ishod poroda i za majku i za dijete (78, 79). Bol može uzrokovati osjećaj anksioznosti, što pak roditelju može učiniti osjetljivijom na bol, uz postojanje bolnog iskustva kao posljedice (80).

Bol je uobičajen simptom depresije i anksioznosti, a nekoliko je studija istražilo ovu povezanost specifičnih simptoma boli kao što su bol u leđima (81, 82, 83) ili bol u vratu (84, 85). Međutim, simptomi boli često se javljaju na više od jednog mjesta i stoga se mogu grupirati; grupiranje (medicinski neobjašnjenih) fizičkih simptoma do sada je djelomično istraženo (86, 87, 88).

1.3.1 Anksioznost

Anksioznost se definira kao fiziološki i emocionalni odgovor karakteriziran osjećajem napetosti, tjeskobe i straha koji se javlja u situacijama kada doživljavamo nesigurnost, stvarnu ili potencijalnu opasnost (89).

Nadalje, može se reći da je anksioznost emocionalno stanje strepnje i bojazni koje je često praćeno aktivacijom autonomnog živčanog sustava i fizičkim simptomima kao što su mišićna napetost, tremor, lupanje srca, gastrointestinalne smetnje i/ili glavobolja (90).

U mnogim svakodnevnim situacijama javlja se normalna (fiziološka) anksioznost koja nije patološka. Tako se npr. stanje anksioznosti u određenoj mjeri javlja kod većine ljudi u situacijama donošenja važnih odluka, na radnom mjestu, u ispitnim situacijama i sl. Određena

razina anksioznosti normalna je reakcija u situacijama koje doživljavamo kao prijetnju, odnosno ugrožavajućima. To je evolucijski adaptivno stanje, jer potiče osobu na budnost, oprez, promišljanje i planiranje, čime se priprema na potencijalno opasnu ili stresnu situaciju (91).

Normalna anksioznost može biti opisana i kao strah da bi nam se moglo dogoditi nešto loše i neugodno, npr. bol, patnja, bolest, nesreća (92). Umjerena anksioznost može imati motivacijsko i pozitivno djelovanje na učinak u raznim aktivnostima, ali odsutnost anksioznosti ili vrlo intenzivna anksioznost mogu smanjiti individualni učinak u nekom zadatku ili aktivnosti. Normalnu adaptivnu anksioznost nije moguće sasvim ukloniti niti je to potrebno. Međutim, ako je anksioznost pretjerana ili njezin intenzitet nije u skladu sa stvarnom opasnošću, ometa funkcioniranje pojedinca. Tada se smatra patološkim stanjem i radi se o nekom od anksioznih poremećaja.

Istraživanja anksioznosti usmjerena su na dva komplementarna koncepta: psihološko *stanje anksioznosti* i *anksioznost kao osobinu ličnosti*.

Stanje anksioznosti odnosi se na psihofiziološke reakcije na određenu situaciju u određenom trenutku. Stanje anksioznosti je prolazno neugodno emocionalno stanje u situacijama opasnosti i ugroženosti, a pri tome je važno postojanje kognitivne procjene da smo ugroženi da bismo osjećali takvo emocionalno stanje (93). Svaka osoba će ponekad u životu doživjeti to prolazno stanje anksioznosti i pri tome postoje velike interindividualne razlike u učestalosti, trajanju i jačini doživljaja.

Za razliku od toga, anksioznost kao osobina odnosi se na relativno stabilnu osobinu ličnosti koja podrazumijeva relativno stabilnu dispoziciju pojedinca da percipira različite situacije potencijalno ugrožavajućima za sebe i da u takvim situacijama reagira stanjem anksioznosti. Učestalo doživljavanje stanja anksioznosti uz opći pogled na svijet kao opasan i ugrožavajući indikator je izražene osobine ličnosti (94).

Anksioznost kao osobina je konstrukt koji se pojavljuje u mnogim modelima i teorijama ličnosti. Danas je distinkcija između stanja i osobine anksioznosti postala uvriježena u istraživanjima, što je praćeno i odgovarajućom, različitom metodologijom istraživanja ovih dvaju koncepata anksioznosti zahvaljujući doprinosu međunarodno poznatih istraživača Spielbergera i suradnika (95, 96). Za mjerenje anksioznosti kao osobine dosad se najčešće koristio upitnik State-Trait Anxiety Inventory - STAI-T (95, 96).

Prema istraživanjima Spielbergera i sur. (97) osobe s visokom razinom osobine anksioznosti podložnije su stresu i češćem doživljavanju situacija ugrožavajućima nego osobe koje imaju nižu razinu anksioznosti kao osobine. Prema tome, osobe s visoko izraženom osobinom iskazivale bi i veću anksioznost kao stanje u određenim zastrašujućim situacijama. Međutim,

istraživanja provedena na zdravim ispitanicima pokazala su da anksioznost kao osobina ne može biti jedina odrednica anksiozne reakcije, odnosno stanja anksioznosti. Rezultati jedne studije u kojoj se osobina mjerila upitnikom STAI, a stanje anksioznosti upitnikom za mentalne bolesti HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) pokazali su da je osobina pozitivno korelirana sa stanjem u situacijama kada ispitanik percipira interpersonalnu ugroženost, ali ne i u situacijama fizičke opasnosti (98, 99).

Istraživanja su pokazala da osobe s anksioznim poremećajima imaju izraženiju anksioznost kao osobinu u odnosu na zdrave ispitanike (100).

Nadalje, po pitanju oba koncepta, i stanja i osobine, može se napraviti distinkcija između zabrinutosti/brige i emocionalnosti (101). Briga se odnosi na kognitivnu komponentu doživljaja anksioznosti kada pojedinac na prijetnju (odnosno situaciju koja za njega predstavlja prijetnju) reagira brigom (zabrinutošću) o neposrednoj opasnosti i o percipiranom nedostatku sposobnosti da se suprotstavi opasnosti. Emocionalnost se odnosi na komponentu pobuđenosti kada prilikom doživljavanja anksioznosti osoba osjeća različite tjelesne reakcije kao što su znojenje, tremor, uznemirenost, bolovi (npr. glavobolja) i sl. Iako su te dvije komponente najčešće istovremeno prisutne, u niskoj su korelaciji i razlikuju se po pitanju bihevioralnih posljedica. Anksioznost kao osobina, za koju je prethodno navedeno da se opisuje i kao nečija sklonost stanju anksioznosti, povezana je s genetičkim čimbenicima, negativnim kognitivnim stilom i vanjskim okolišnim čimbenicima kao što su specifični životni stresori.

1.3.2 Genetika i anksioznost

Genetički utjecaji imaju važnu ulogu u određivanju osobine anksioznosti, uključujući gene koji kontroliraju serotoninergičnu neurotransmisiju.

Serotoninergički sustav ima važnu ulogu u moduliranju anksioznih stanja. Serotoninergičko signaliziranje može pospješiti ili ublažiti anksiozna stanja, ovisno o mjestu djelovanja i uključenom specifičnom podtipu serotoniniskog receptora. Brojni podražaji mogu izazvati anksiozna stanja, no istraživanja ukazuju na to da serotoninergički sustavi imaju važnu ulogu u njihovoj modulaciji. Serotoninergički neuroni projiciraju se na limbičke strukture uključene u regulaciju anksioznih stanja, uključujući ventralni hipokampus/subiculum i bazolateralni amigdaloidni kompleks (102).

Neurotransmitter 5-hidroksitriptamin (5-HT/serotonin) povezan je sa psihopatologijom brojnih poremećaja, uz ostalo s depresijom, anksioznosti, opsesivno-kompulzivnim poremećajem i poremećajima prehrane (103).

Čest polimorfizam koji se sastoji od kratkih (S - engl. short) oblika u odnosu na duge (L - engl. long) oblike promotorske regije SERT gena SLC6A4 (5-HTTLPR) povezan je s varijabilnošću u stopama transkripcije SERT i ponovnom preuzimanju serotonina (104). Ključni korak u regulaciji neurotransmisije 5-HT u sinapsi je njegovo brzo vraćanje u presinapsu pomoću serotoniniskog transportera (SERT; 5-HTT). Stoga je blokiranje SERT-a selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) postalo najučinkovitija strategija za liječenje poremećaja raspoloženja i anksioznosti tijekom protekla tri desetljeća. Ova široka primjena SSRI-a u liječenju poremećaja raspoloženja, anksioznih poremećaja, te genetička heterogenost odgovora na SSRI također je olakšala demonstraciju da je SERT-ova ekspresija u mozgu glavna odrednica ne samo odgovora na SSRI nego i suočavanje sa stresom i rizikom razvoja poremećaja raspoloženja i anksioznosti (104).

Studije na zdravim ispitanicima pokazale su da polimorfizam 5-HTTLPR koji regulira SERT ekspresiju također određuje aktivaciju amigdale kao odgovor na negativne podražaje, mjereno funkcionalnom magnetskom rezonancijom (fMRI) (105). U tim je ispitivanjima pokazano da su ispitanici s jednim ili više "s" alela povećali aktivaciju amigdale kao odgovor na zadatak prepoznavanja emocija lica. Genska varijacija u ekspresiji SERT-a važan je faktor u reguliranju neuroticizma, anksioznog odgovora i aktivacije amigdale u zdravih dobrovoljaca (106), kao i u razvoju anksioznih poremećaja i depresije. Niska SERT ekspresija je značajan faktor ranjivosti za povećani rizik od anksioznih poremećaja (107). Niska razina ekspresije SERT-a izmjerena *in vivo* povezana je s anksioznošću u bolesnika s depresijom (108). Stoga se čini da niska SERT ekspresija uvelike olakšava ekscitaciju amigdale i ranjivost na anksioznost i poremećaje raspoloženja.

Istraživanja pokazuju da polimorfizmi u drugim genima koji su važne odrednice serotoninergičke neurotransmisije također utječu na osobinu anksioznosti. Različiti dokazi podržavaju ulogu abnormalne funkcije 5-HT_{1A} receptora u paničnim poremećajima i socijalnom anksioznom poremećaju. Ovi receptori pronađeni su i postsinaptički i presinaptički, gdje posreduju somatodendritičku negativnu povratnu inhibiciju serotoninergičke neuralne aktivacije.

U području psihopatologije postoje saznanja da je serotonin bitan za nastanak depresivnih i anksioznih simptoma (109). Jedna PET studija korištenjem [¹¹C] WAY-100635 kao liganda pronašla je reducirano vezanje 5-HT_{1A} receptora kod subjekata sa socijalnom anksioznošću

(110). G alel varijante C (-1019) G, receptora 5-HT_{1A}, povezan je s depresijom, paničnim poremećajem, neuroticizmom i smanjenim odgovorom na liječenje antidepressivnim lijekovima. U istraživanjima na životinjama pokazalo se da su laboratorijske životinje sa smanjenom ekspresijom SERT-a, slično kao i ljudi, ranjive na razvoj anksioznih stanja. Na primjer, "SERT knockout" miševi, ali ne i njihovi heterozigotni ili divlji tipovi, reagiraju stalnim povećanjem anksioznog stanja nakon izlaganja mirisu predatora (111).

Miševi i štakori s inaktivacijom SERT ekspresije pokazuju povećanje osobina anksioznosti, dok miševi s jakom ekspresijom SERT-a imaju nisku ekspresiju anksioznosti (112).

1.3.3 Anksioznost i bol

Psihološki čimbenici mogu na više načina djelovati na doživljaj boli: oni mogu biti osnovni uzrok boli i tada govorimo o psihogenoj boli, odnosno mogu smanjiti ili pojačati jačinu doživljaja boli. Neki od psiholoških čimbenika koji utječu na percepciju boli i mogu pridonijeti modulaciji boli jesu: prošla iskustva, situacijske varijable, očekivanje, pažnja, emocionalna stanja, sugestija, osobine ličnosti i strategije suočavanja s boli (113).

Osjetno iskustvo boli ne može biti odijeljeno od emocionalnoga. Istraživanja su pokazala da emocionalno stanje anksioznosti snižava toleranciju na bol, a da može djelovati tako da pojačava doživljaj boli. Smatra se da anksioznost može sniziti prag tolerancije na bol, istodobno značajno povećavajući doživljaj boli (114). Suprotno tome, eksperimentalna istraživanja pokazuju da manipulacije ugodnim emocijama općenito dovode do smanjenja boli (115).

Brojna istraživanja bavila su se utvrđivanjem komorbiditeta boli i anksioznih poremećaja te njihovom povezanosti, dok se vrlo malo istraživanja provodilo na zdravim ispitanicima i bavilo anksioznošću kao osobinom, a ne poremećajem.

1.4 Geni i akutna bol

S mapiranjem ljudskog genoma ubrzo dolazi do povezivanja određenih bolesti s genetičkom osnovom ili genetičkom predispozicijom za razvoj određene bolesti. Paralelno s tim, u medicini boli dolazi do identifikacije „gena za bol“ – gena koji utječu na doživljaj boli, određuju potrebe za analgeticima i reakcije na analgetike, uključujući i nuspojave kod pojedinih analgetika. Tu govorimo i o genima kao potencijalnim prediktorima razvoja kronične boli kao i o genima koji se povezuju s razvojem neuropatske boli.

Interes brojnih dosadašnjih istraživanja bio je interindividualna razlika doživljaja boli u kliničkim situacijama i laboratorijskim uvjetima. Interindividualna razlika u doživljaju boli posljedica je brojnih biopsihosocijalnih faktora, a tek u posljednje vrijeme evidentno je i posljedica značajnog genetičkog utjecaja. Sve veći broj genetičkih varijanti modulira nocicepciju, osjetljivost na bol i odgovor na farmakoterapiju. Koreliranjem promjena gena s djelotvornošću ili toksičnošću lijeka moguće je bolje razumjeti uzroke varijabilnog odgovora na određeni lijek između pojedinih pacijenata te tako optimalizirati farmakoterapijski pristup s obzirom na pacijentov genotip, osiguravajući maksimalnu učinkovitost s minimalnim štetnim učincima. Genetički čimbenici koji reguliraju farmakokinetiku opioda (enzimi metaboliziranja, transporter) i farmakodinamiku (receptori i elementi prijenosa signala) pridonose velikoj varijabilnosti među pacijentima glede potrebe za opioidima u postoperativnom liječenju boli (117). Međutim, genetički faktori moraju se razmotriti u kontekstu multiple interakcije fizioloških, psiholoških, kulturnih, etničkih i ekoloških faktora koji utječu na individualne odgovore na bol i analgeziju (118, 119, 120).

Tablica 1. Geni koji utječu na bol / analgeziju

Geni koji smanjuju / pojačavaju bol	Geni koji osiguravaju zaštitu / smanjenje boli	Geni uključeni u modulaciju analgetske učinkovitosti
KCNS1	COMT	COMT
SCN9A	OPRM1	MC1R
ADRB2	TRPV1*	OPRM1
H2TRA	MC1R	CYP2D6
CACNG2	GCH1	ABCB1
IL16	CACNA2D3	

Gen za bol opisan je kao "gen za koji postoji jedan ili više polimorfizama koji utječu na ekspresiju ili funkcioniranje njegovog proteinskog produkta na način koji utječe kao odgovor na bol" (122, 123). Prema dosadašnjim istraživanjima u općoj populaciji genetička komponenta varira između 22 do 50% u osjetljivosti na bol (124).

Katekolamini, koji uključuju noradrenalin, adrenalin i dopamin, imaju složene i višestruke funkcije u mozgu i kralježničnoj moždini, koje uključuju percepciju i procesiranje boli, u smislu povećanja ili smanjenja osjetljivosti na bol (125). Katehol-O-metiltransferaza, koju kodira gen COMT u ljudi, jedan je od nekoliko enzima koji razgrađuju dopamin, noradrenalin i adrenalin. Sada znamo da geni koji kodiraju za katehol-O-metiltransferazu (COMT), gvanozin trifosfat (GTP) ciklohidrolazu 1 (GCH1) i naponske natrijske-kanale, posebno Nav1.9, imaju značajnu ulogu u percepciji boli, uključujući i karcinomske boli (126, 127, 128).

S obzirom na varijabilan odgovor na bolni podražaj kao i reakciju na analgetike dosad su istraživani razni geni. U najvećoj su mjeri istraženi COMT i OPRM1, ali opisan i niz drugih gena kod kojih se pokušala naći povezanost s bolnim podražajem ili reakcijom na terapiju. Recentna istraživanja pokazuju da genetičke mutacije u COMT i OPRM1 mogu interaktivno i sinergistički utjecati na djelovanje analgezije morfinom i na nuspojave (129).

Otkrivena je povezanost između polimorfizama gena za prijenos serotonina (SLC6A4) i praga toplinske boli u eksperimentalnim uvjetima (130) te na uvjetovane (131, 132) i emocionalne (133) modulacije eksperimentalne boli. Štoviše, nositelji S-alela u promotorskoj regiji povezani sa serotoninским prijenosnikom (5-HTTLPR) unutar SLC6A4 pokazuju smanjenu funkciju 5-HTT (134) i povećan rizik za razvoj kroničnog bolnog sindroma u sklopu fibromialgije (135).

1.4.1 Polimorfizam gena serotoninškog transportera

Serotoninški transporter označava se kao 5HTT ili SERT. Njegova glavna uloga je upravljanje serotoninergičkim sustavom u organizmu u smislu kontrole prijenosa serotonina iz sinapse natrag u neuron (136). Gen SERT lokaliziran je na 17. kromosomu 17q11.1–17q12 (137, 138).

Kratki alel gena serotoninškog transportera (5-HTTLPR) povezan je s većom negativnom emocionalnom reakcijom. Budući da emocije moduliraju bol, kratki alelni nosači (s-nosači) također mogu djelovati na modulaciju boli. Muškarci koji su nositelji kratkog alela, s-nositelji, imali su veći prag boli i bolju toleranciju na bol od ostalih sudionika. Dakle, polimorfizam 5-HTTLPR može utjecati na modulaciju boli na supraspinalnoj (ne spinalnoj) razini, međutim utjecaj na osjetljivost na bol može biti specifičan za spol (133).

Sve više istraživanja pokazuje da interindividualna razlika u doživljaju boli, uz niz biopsihosocijalnih čimbenika, ima i genetičku osnovu. Stoga su genetičke studije prijeko potrebne u razumijevanju modulacije boli u organizmu.

Prema Twinovim studijama procjenjuje se da geni utječu u 50% slučajeva pri pojavi kronične boli. Multipli geni mogu biti odgovorni za pojavu boli različita intenziteta u kliničkim i eksperimentalnim uvjetima (139).

Serotonin ima važnu ulogu u endogenoj analgeziji. Postoji određena povezanost između polimorfizma gena serotoninškog transportera, promotorske regije (5-HTTLPR) i modulacije boli (140).

U kliničkoj praksi u roditelja je uočen različit doživljaj boli te različita potreba za analgezijom tijekom poroda. Jedno od mogućih objašnjenja interindividualne različitosti o kojoj se danas govori leži u mogućoj genetičkoj varijabilnosti. Tegeder i suradnici smatraju da je smanjena osjetljivost na bol povezana s prisutnošću polimorfizma jednog nukleotida koji se smatra

protektivnim (engl. pain protectiv single nucleotide polimorfizma) ili kombinacije GCH1 (141, 142).

Landau i suradnici pokazali su da su roditelji kod kojih je izražena povećana potreba za intratekalnim fentanilom tijekom analgezije u porodu, nositeljice genotipa GG, u specifičnom SNP, A118G, gena mu opioidnog receptora (OPRM1) (143).

Istraživanje Linstedta i suradnika ukazuje na povezanost trialelnog genotipa HTTLPR s klinički relevantnim interindividualnim razlikama u percepciji i regulaciji boli. Njihovi rezultati također ukazuju da promjene u pragu nociceptivnog fleksijskog refleksa nužno ne koreliraju s modulacijom doživljaja boli. Autori raspravljaju o različitim mogućim mehanizmima i predlažu ulogu regulacije 5-HT receptora duž neuralne osovine kao funkciju ekspresije različitih 5-HT receptora (144).

5-HTTLPR može na više načina utjecati na varijabilnost odgovora na liječenje depresije u kasnijoj životnoj dobi. Gerretsen i Pollock u svojem istraživanju pretpostavljaju da 5-HTTLPR indirektno utječe na razvoj nuspojava. Promotorska regija može pridonijeti varijabilnosti odgovora tijekom inicijalne faze liječenja, a to se dijelom objašnjava i interakcijom s o genu ovisnom koncentracijom paroksetina (145).

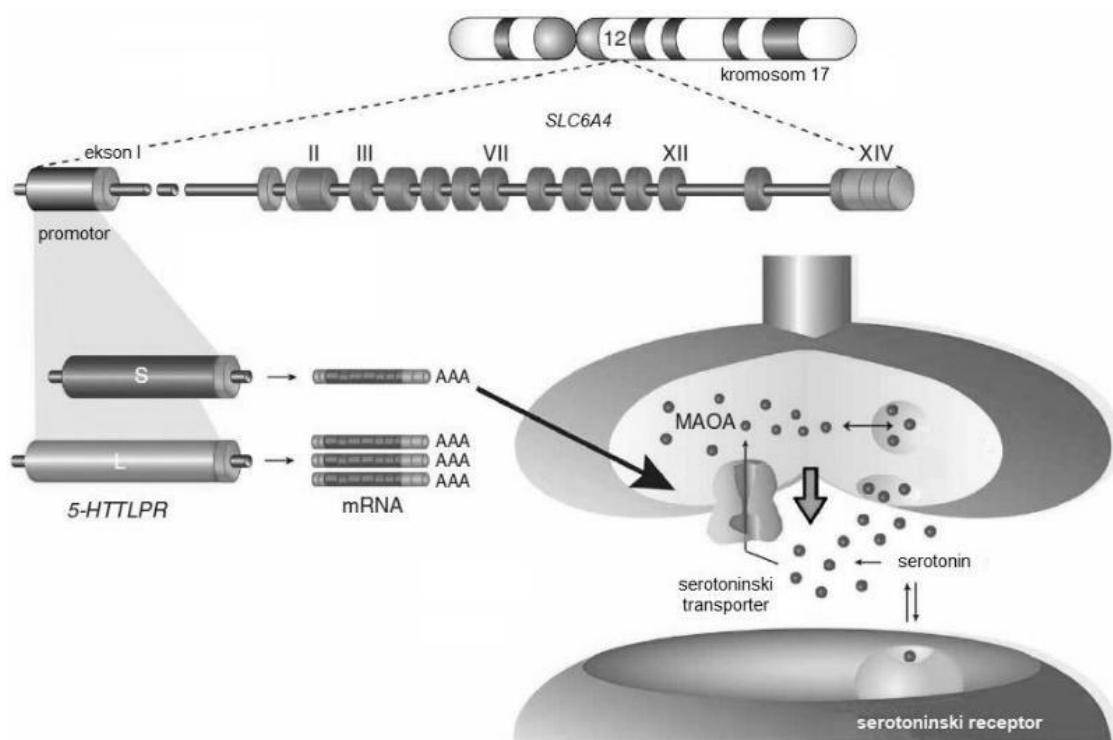
Ljudi sa S alelom mogu imati povećan rizik za razvoj nuspojava na lijekove i mogu zahtijevati višu koncentraciju SSRI u plazmi da bi se poboljšao odgovor na terapiju. Pacijenti s genotipom L/L mogu imati dobar odgovor na terapiju već i uz niže koncentracije lijeka (146).

Ovaj članak Treistera i suradnika ukazuje na povezanost između polimorfizma gena serotonininskog transportera i modulacije boli. U testovima modulacije boli s bolnim i bezbolnim stimulusima uočeno je da je stimulacija bolnim stimulusima u većoj mjeri povezana s polimorfizmom gena serotonininskog transportera. Ovo istraživanje ukazuje na kompleksnu ulogu serotonina u modulaciji boli i naglašava važnost istraživanja uloge gena u razumijevanju interindividualnih razlika u osjetljivosti na bol (140).

Kosek i suradnici u svom su istraživanju pokazali utjecaj trialelnog 5-HTTLPR polimorfizma na osjetljivost na bol ili na analgetski učinak opioida u ljudi. 5-HTTLPR S-alel je povezan s povišenim rizikom za razvoj kronične boli, mada je niska razina ekspresije 5-HTT povezana s boljim analgetskim odgovorom na opioide (147).

Ohira i suradnici istraživali su trialelni polimorfizam gena serotonininskog transportera (genotipovi SS, SL i LL) u odnosu na emocionalnu hiperreaktivnost. U istraživanju su u svakoj skupini alela sudjelovali muškarci iz Japana te im je tijekom rješavanja matematičkog zadatka

mjeren protok krvi kroz mozak i ostali kardiovaskularni i neuroendokrini parametri. Rezultati su pokazali da ispitanici sa s-alelom imaju veću psihološku reaktivnost na akutni stres (148). U svom istraživanju Aoki i suradnici istraživali su povezanost polimorfizma 102T/C i analgetskih potreba kod velikih otvorenih abdominalnih operacija ovisno o spolu. Zaključili su da žene s genotipom T/T imaju veće analgetske potrebe u odnosu na pacijente s ostalim genotipovima (149). Polimorfizam serotoninskog transportera do sada je dosta istraživani u korelaciji s teškim stresnim događajima u životu s mogućom posljedicom povećanog rizika za razvoj depresivnog poremećaja (150-153).



Slika 2. Polimorfizam serotoninskog transportera

Prema: Canli T, Lesch KP. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. Nat Neurosci. 2007;10:1103-1109. (154)

1.4.2 Opioidni receptor mu 1

Opioidi, endogeni i egzogeni, vežu se za opioidne receptore. Proučavano je nekoliko različitih varijanti mu opioidnog receptora, kodiranih s genom OPRM1, od kojih je najviše ispitivan polimorfizam 118 A>G. Rezultati upućuju na povezanost genetičkih varijanti OPRM1 s različitim potrebama za opioidima kao i odgovorom na opioidnu terapiju u različitim okolnostima. To uključuje akutnu postoperativnu bol, karcinomsku i nekarcinomsku bol (155).

Varijanta gena koji kodira OPRM1, A118G SNP, ciljana je kao značajan faktor za modulaciju analgezije i do sada je bila najviše istraživana (156).

Pacijenti oboljeli od karcinoma s genotipom OPRM1 118GG imali su potrebe za većim dozama morfina, u usporedbi s nositeljima genotipa AA. Vjeruje se da genotip 118GG smanjuje učinak opioida na aktivaciju povezanu s boli, uglavnom u onim dijelovima mozga koji su uključeni u procesiranje intenziteta boli, a ne u afektivnom odgovoru na bol (157).

Zheming i suradnici pokušali su u svojoj studiji procijeniti efekt OPRM1 A118G polimorfizma na epiduralnu analgeziju tijekom poroda. U metaanalizi autori su dokazali da žene koje su nositeljice alela G (AG+GG) OPRM1 A118G polimorfizma trebaju manje doze fentanila za postizanje zadovoljavajuće analgezije nego žene koje su AA homozigoti. Žene koje su nositeljice alela (AG+GG) bile su značajno zadovoljnije analgezijom nego one koje su bile AA homozigoti. Autori zaključuju da polimorfizam OPRM1 A118G može biti dobar prediktivni faktor odgovora na epiduralnu analgeziju fentanilom i prediktor postoperacijske analgezije (158).

S obzirom na različite potrebe za opioidima u postoperacijskom tijeku analizirana je potreba za fentanilom nakon carskog reza u nositeljica različitih genotipova za gene multirezistencije na lijekove (engl. multidrug resistance 1 - MDR1), citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i μ -opioidnog receptora (OPRM1). Žene koje su imale genotip MDR1 TT imale su u postoperacijskom tijeku potrebu za većim dozama fentanila nego žene s genotipom CC ili CT. Također, ženama s GG genotipom OPRM1 A118G polimorfizma bile su potrebne znatno veće doze fentanila u prvih 24-48 sati u odnosu na žene s genotipom AA i AG. Kod žena s CYP3A4*1G/*1G genotipom bile su potrebne znatno manje doze fentanila za odgovarajuću analgeziju u odnosu na žene koje su nositeljice genotipa CYP3A4*1/*1 i CYP3A4*1/*1G. Ovo istraživanje ukazuje na to da polimorfizam navedenih gena može predstavljati bitan čimbenik u potrebi za dozom fentanila

u kontroli postoperacijske boli nakon carskog reza. Preoperacijskom analizom gena otvara se mogućnost individualnog pristupa odabiru doze i racionalnije potrošnje lijekova (159).

Prisutan je individualni odgovor na opioidne analgetike i razvoj nuspojava. Istražen je klinički utjecaj OPRM1 gena na modulaciju boli. Rezultati su pokazali da nositelji alela OPRM1 118G trebaju veće doze opioida u prva 24 sata, ali ne i nakon 48 sati, također imaju veći VAS skor u odnosu na pojedince bez G alela. Drugim riječima, nositelji 118G pokazuju manju senzitivnost na opioide te su im potrebne veće doze opioida u svrhu postoperacijske analgezije. Uz to, kod ovih pojedinaca u manjoj su mjeri prisutne nuspojave vezane za opioide, mučnina i povraćanje. Nositelji varijante CYP3A4*1G trebaju manje doze opioida u odnosu na homozigote CYP3A4*1/*1. Identifikacija gena OPRM1 može pružiti kliničaru važne informacije u individualnoj procjeni potrebe za opioidima i boljoj kontroli boli (160).

Ipak, prema dosadašnjim istraživanjima polimorfizma OPRM1 A118G čini se dosta složen da bi se mogao koristiti kao prediktivni alat za doziranje opioida (161).

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1 Hipoteza

Pretpostavljamo da je navedeni polimorfizam gena serotoninskog transportera (SERT) jedan od čimbenika koji je odgovoran za individualnu osjetljivost žene na bol tijekom trudova u porodu te da je različita modulacija boli kod žena tijekom poroda u statistički značajnoj povezanosti s različitim emocionalnim stanjima, pri čemu je emocionalno stanje moderirajuća varijabla u doživljaju boli uz određenu genetičku osnovu. Može se očekivati da roditelje s većim stupnjem anksioznosti imaju intenzivniji doživljaj boli nego ostale te je vjerojatnije da će te roditelje tražiti epiduralnu analgeziju kao način bezbolnog poroda u odnosu na ostale roditelje.

2.2 Ciljevi istraživanja

Cilj je istražiti povezanost između polimorfizma gena serotoninskog transportera, emocionalnog stanja i individualne percepcije boli u porodu. Ovim istraživanjem htjelo se dokazati u kojoj mjeri polimorfizam SERT-a utječe na doživljaj boli u porodu, odnosno biraju li roditelje-nositeljice određenog polimorfizma u većem postotku obezboljen porod s epiduralnom analgezijom u odnosu na druge roditelje ili je to u vezi s određenim emocionalnim stanjem.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ispitanici

Istraživanje je obuhvatilo ispitanice, roditelje koje su došle roditi u terminu. Istraživanjem su obuhvaćene 124 roditelje koje su podijeljene u dvije skupine, 55 roditelja koje su rodile s epiduralnom analgezijom i 69 roditelja koje su rodile bez epiduralne analgezije. Osnovni kriterij prema kojem su ispitanice ušle u istraživanje je vaginalni porod te osobni izbor roditelje, želi li porod obezboljen epiduralnom analgezijom ili ne. U istraživanje nisu bile uključene roditelje koje su imale medicinsku indikaciju za epiduralnu analgeziju jer medicinska indikacija može isključivati želju roditelje te eventualno utjecati na rezultate istraživanja. Iz istraživanja su bile isključene i roditelje koje su imale evidentirane psihijatrijske dijagnoze. Prilikom zadnjeg pregleda prije poroda, u trudničkoj ambulanti trudnici je bilo ponuđeno sudjelovanje u znanstvenom istraživanju. Ako je trudnica pokazala interes za sudjelovanje u istraživanju, u trudničkoj ambulanti dobila je brošuru koja sadrži obavijesti i suglasnost za ispitanice u istraživanju koje je mogla kod kuće u miru pročitati. Odgovore na moguća pitanja ispitanice su mogle dobiti u razgovoru s voditeljicom istraživanja ili suradnikom koji je upoznat s detaljima istraživanja, prije aktivne faze poroda. Pristanak za sudjelovanje u ispitivanju trudnica je potpisala zajedno s voditeljicom istraživanja ili ovlaštenim suradnikom prije uključivanja u ispitivanje. Iz istraživanja su bile izuzete roditelje koje u ambulanti nisu dobile brošuru i u mirnoj fazi prije poroda bile upoznate s istraživanjem. Svakoj trudnici koja dolazi u rodilište ginekolog najprije učini ginekološki pregled i obradu. Na temelju nalaza donosi se odluka o tipu i nastavku poroda. Trudnice koje imaju indikaciju za vaginalni porod te su donijele potpisanu brošuru ulaze u istraživačku skupinu.

Istraživanje je obuhvatilo opće podatke svake roditelje, visinu, težinu, dob, VAS (vizualna analogna skala), krvni tlak i puls.

3.2 Metode

U procjeni intenziteta i tipa boli korištene su jednodimenzionalne i multidimenzionalne ljestvice, VAS i Melzack-McGillov upitnik o boli - kratka verzija, a u ispitivanju anksioznosti kao osobine korištena je ljestvica anksioznosti kao osobine ličnosti.

3.3 Ljestvice

3.3.1 Jednodimenzionalna ljestvica

Vizualna analogna skala (VAS) jednodimenzionalna je ljestvica koja je općeprihvaćena u svijetu, a koristi se pri procjeni intenziteta boli. Od pacijenta se, u ovom slučaju roditelje, traži da na skali od 0 do 10 procijeni intenzitet boli pri čemu je 0 bez bolova, a 10 je najjača moguća bol. Na VAS skali 0-3 smatra se blagom boli, 4-7 označava se kao srednje jaka bol, a 8-10 kao jaka bol. Bol se za vrijeme trudova i tijekom samog porođaja smatra jakom boli. Prednost je ove ljestvice što je vrlo jednostavna za upotrebu te ima širok raspon pri definiranju intenziteta boli. Pri ocjenjivanju je potreban određen stupanj koncentracije roditelje.

3.3.2 Multidimenzionalne ljestvice

Pri određivanju psihosocijalnog profila žena koje sudjeluju u porodu u istraživanju je korištena multidimenzionalna ljestvica: ljestvica anksioznosti kao osobine (STAI), a u procjeni kvalitativnih komponenti boli korišten je skraćeni oblik Melzack-McGillova upitnika o boli. Ove upitnike roditelje su ispunjavale jedan sat nakon poroda, što se još smatra akutnom fazom, odnosno svježim događajem.

Melzack-McGillov upitnik o boli

SF-MPQ, prema engleskom nazivu Short Form McGill Pain Questionnaire, multidimenzionalni je upitnik koji se danas često koristi u mjerenju boli. Dok VAS mjeri bol u terminima intenziteta boli, Melzack-McGillov upitnik o boli daje kvalitativan aspekt boli. Ovaj multidimenzionalni upitnik pruža nam informacije o tri dimenzije boli, senzornoj komponenti, afektivnoj i evaluira komponentu ukupne boli, koja je vrlo bitna kod određene vrste boli (160). Skraćena forma upitnika koja je korištena u ovom istraživanju sastoji se od 15 čestica/deskriptora podijeljenih u dvije subljestvice: prva je subljestvica koja se odnosi na senzornu komponentu boli i sastoji se od 11 čestica, a druga subljestvica sastoji se od 4 čestice koje se odnose na afektivnu komponentu boli. Svaka čestica opisuje se intenzitetom 0-3, pri čemu je 0 - ne osjećam, 1 - slabo osjećam, 2 - srednje osjećam, 3 - jako osjećam.

Ovaj upitnik validiran je za hrvatsku populaciju. Prilikom prevođenja Melzack-McGillova upitnika o boli na razne jezike pokazalo se da ljudi raznih etničkih skupina i stupnja edukacije koriste slične pridjeve za opisivanje stanja boli (162). Svaka roditelja koja je zadovoljila kriterije za istraživanje ispunila je kratku verziju Melzack-McGillova upitnika o boli.

Ljestvica anksioznosti kao stanja i osobine

Ljestvica je razvijena na osnovi istraživanja koja su utvrdila postojanje dvaju povezanih, ali logički različitih konstrukata: osobine i stanja anksioznosti. Ljestvica se sastoji od dva seta tvrdnji: 20 tvrdnji kojima se ispituje anksioznost kao stanje i 20 tvrdnji kojima se ispituje anksioznost kao osobina. Odgovori se daju na ljestvici od 1 (nikada) do 4 (uvijek). Ukupni rezultat čini zbroj pojedinačnih odgovora po tvrdnjama. Mogući raspon rezultata za pojedinu ljestvicu je od 20 do 80, pri čemu viši rezultat ukazuje na veću anksioznost. Rezultat viši od 40 odgovara jednoj standardnoj devijaciji iznad aritmetičke sredine (163) i pokazao se optimalnim kritičnim rezultatom za povišenu anksioznost u perinatalnoj populaciji (164, 165). Instrument ima dobre metrijske karakteristike, pouzdanost α iznosi 0,89 do 0,92. Primjena je kratka i u ovom istraživanju je upotrijebljena kao indikator anksioznosti kao osobine.

Upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (166) razvijen je na osnovi istraživanja koja su utvrdila postojanje dvaju povezanih, ali logički različitih konstrukata: osobine i stanja anksioznosti. U ovom je istraživanju korištena samo ljestvica anksioznosti kao osobine ličnosti (STAI-O) jer su nas zanimale stabilnije razlike među sudionicima, a ne procjene koliko se sudionici osjećaju anksiozno u trenutku ispunjavanja upitnika. Ljestvicom anksioznosti kao osobine procjenjuju se razmjerno stabilne individualne razlike u sklonosti anksioznosti, tj. razlike među ljudima u sklonosti da stresne situacije doživljavaju opasnim ili prijetećim i da na njih reagiraju povećanjem intenziteta reakcija koje obilježavaju anksioznost kao stanje. Ljestvica se sastoji od 20 tvrdnji na kojima sudionici na ljestvici od 1 (nikada) do 4 (uvijek) procjenjuju kako se općenito osjećaju. Ukupan se rezultat dobije zbrajanjem procjena za svaku tvrdnju, a viši rezultat upućuje na izraženiju anksioznost kao osobinu. U ovom istraživanju pouzdanost tipa unutarnje konzistencije iznosi $\alpha=0,92$.

3.4 Postupak uzimanja uzorka krvi

Uzorak krvi za određivanje polimorfizma gena SERT (PR i in2) i OPRM1 A118G uzimao se pri dolasku roditelja u bolnicu, i to uzorak venske krvi u epruveti od 5 ml.

Genotipizacija je provedena u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

3.4.1 Metoda genotipizacije

Analiza polimorfizama serotoninskog transportera, promotorske regije *SERTPR L/S* i introna 2 *SERTin2-VNTR* (*variable number of tandem repeats* - varijabilan broj ponavljajućih ulomaka) provodila se molekularnom analitičkom metodom koja se temelji na polimeraznoj lančanoj reakciji (PCR) prema metodi koju su opisali Rauch i sur., a modificirali Božina i sur. u laboratoriju za farmakogenetiku KBC-a Zagreb (167). Prema novijoj znanstvenoj literaturi potrebno je provesti dodatnu analizu *L* alela promotorske regije na *LA* i *LG* varijante. Naime, prema objavljenim istraživanjima postoji značajna razlika u funkciji između *LA* i *LG* varijante, s tim da je *LG* varijanta sličnija po funkciji *S* alelu nego *L* alelu. Za trialelnu genotipizaciju koristile su se fluorogene probe specifične za *LA* i *LG* alele, u reakcijama u stvarnom vremenu (*Taqman real-time PCR*, Applied Biosystems), prema metodama koje su opisali Hu i suradnici. Genotipizacija je proveden u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Korištena je sljedeća oprema:

- Aparat za brzo izdvajanje DNA KingFisher (Thermo Scientific, Njemačka)
- Aparat za umnažanje DNA GeneAmp PCR system 9700 (Applied Biosystems, SAD)
- Aparat za umnažanje DNA u stvarnom vremenu ABI 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, SAD)
- Centrifuge (Eppendorf, Njemačka)
- Tresilice (Koettermann, Njemačka)
- Hladnjak (Gorenje, Slovenija)
- Kupelj (Koettermann, Njemačka)

Pribor:

- Epruvete za male količine uzorka, 0,2 ml; 0,5 ml; 1 ml (Eppendorf, Njemačka)
- Automatske pipete 1-100 µL (Eppendorf, Njemačka)
- Nastavci za automatske pipete 1-100 µL (Eppendorf, Njemačka)

Korišteni su sljedeći reagensi:

- Kit za brzo izdvajanje DNA (BioSprint 15 DNA Blood Kit: proteaza, puferi AL, AW1, AW2, AE, suspenzija MagAttract) (Qiagen, Njemačka)

- Gotovi kit za analizu polimorfizma OPRM1- TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, CA, SAD)

Analitički uzorak

Za izdvajanje DNA korištena je puna krv s antikoagulansom EDTA (5 ml svježe krvi, pohranjene na +4 °C najduže četiri dana ili pohranjene na –70 °C).

Izdvajanje DNA

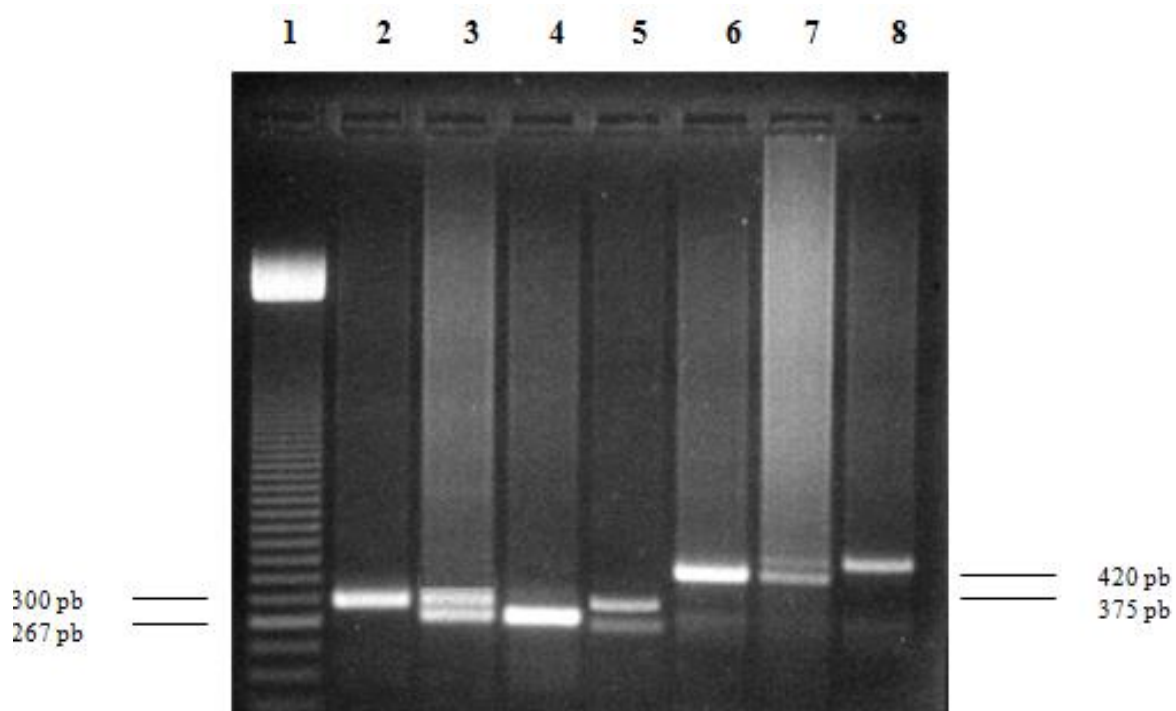
Izdvajanje DNA iz 5 ml pune krvi Na-EDTA antikoagulansom provedeno je pomoću kita za izdvajanje DNA (Qiagen, Njemačka), prema uputama proizvođača, na aparatu KingFisher (Njemačka).

Genotipizacija SERT

Analiza polimorfizama *SERTPR L/S* i *SERTin2-VNTR* provodila se prema metodi Rauch i suradnika (168). Genotipizacija *SERTPR* provodila se u dva koraka. U prvom koraku identificirani su aleli *L* i *S*. U drugom koraku genotipiziran je i razlučen alel *L* na *L_A* i *L_G*. Bialelna genotipizacija provodila se prema metodi Rauch i suradnika uz određene modifikacije, Božine i suradnika (167) (slika 3). Za trialelnu genotipizaciju korištene su fluorogene probe specifične za *L_A* i *L_G* alele, u reakcijama u stvarnom vremenu (*Taqman real-time PCR* - engl. *polymerase chain reaction*, Applied Biosystems), prema metodama koje su opisali Hu i suradnici (169). Također je radi potvrde rezultata dobivenih metodom *PCR* u realnom vremenu provedena regenotipizacija svakog desetog uzorka prema opisanoj metodi temeljenoj na *PCR-RFLP* (170).

Specifične početnice i probe za analizu gena *SERT*, očekivani produkti *PCR* i veličine restrikcijskih ulomaka prikazani su u tablici 2.

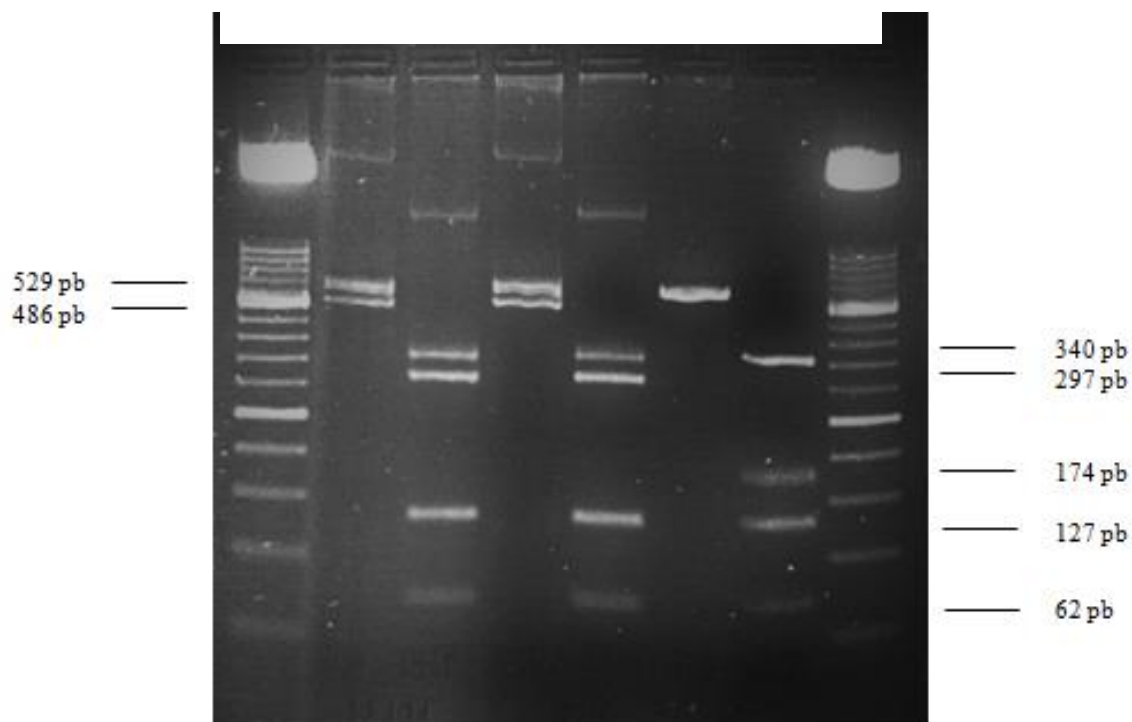
Empirijski utvrđeni uvjeti umnažanja pojedinih DNA ulomaka u primijenjenim metodama prikazani su u tablici 3.



Slika 3. Analiza SERTin2 (l,s) i SERTPR (L,S)

1. Mol marker 2. l/l 3. l/s 4. s/s 5. l/s 6. S/S 7.

L/S 8. L/L



Slika 4. Analiza SERTPR (L_A , S_A , L_G) 1.

Mol marker 2. L/S 3. L_A/S_A 4. L/S 5.

L_A/S_A 6. l/l 7. L_A/L_G 8. Mol marker

Tablica 2. Specifične početnice i probe za analizu gena SERT, očekivani produkti PCR i veličine restrikcijskih ulomaka

Gen alel	Nukleotidni slijed početnica i proba	PCR produkt (pb)	Restrikcijski enzimi	Restrikcijski ulomci (pb)
SERT				
<u>Stin2 l/s</u>				
PCR				
	f 5'-GTCAGTATCACAGGCTGCGAG-3'	l - 420		
	r 5'-TGTTCTAGTCTTACGCCAGTG-3'	s - 375		
<u>SERPR L/S</u>				
PCR				
	f 5'- ATGCCAG CACCTAACCCCTAATGT-3'	L (12) - 300		
	r 5'-GGACCG CAAGGTGGGCGGGA-3'	S (10) – 267, S (9) - 250		
		<u>SERTPR L_AL_G</u>		
PCR-RFLP				
	f 5'-ggCgTTgCCgCTCTgAATgC-3'	S -486	Msp1	L _A - 340, 127, 62
	r 5'-gAgggACTgAgCTggACAACCAC -3'	L -529		L _G - 174, 166, 127, 62
				S _A - 297, 127, 62
				S _G - 166, 131, 127, 62
<u>SERTPR L_AL_G</u>				
realtime PCR (Taqman)				
	f 5'- GCAACCTCCCAGCAACTCCCTGTA-3'			
	r 5'- GAGGTGCAGGGGGATGCTGGAA-3'			
	L _A FAM-CCCCCTGCACCCCCaGCATCCC-NFQ			
	LG VIC-CCCCTGCACCCCCgGCATCCCC-NFQ			

Tablica 3. Empirijski utvrđeni uvjeti umnažanja pojedinih DNA ulomaka metodom PCR

Gen-alel	Početna denaturacija T °C / t'	Broj ciklusa	Denaturacija T °C / t'	Vezanje početnica T °C / t'	Sinteza novog lanca T °C / t'	Završna sinteza T °C / t'
SERT						
SERTPR PCR	94°C - 2'	35	94°C – 1'	66°C–20''	72°C–3'	72°C–4'
SERTin2 PCR	94°C - 5'	35	94°C – 30''	60°C–20''	72°C–3'	72°C–5'
SERTPR L _A L _G PCR- RFLP	94°C -3'	35	94°C – 20''	55°C–20''	72°C–3'	72°C–5'
SERT						
SERTPR	94°C - 2'	35	94°C – 1'	66°C–20''	72°C–3'	72°C–4'
SERTin2	94°C - 5'	35	94°C – 30''	60°C–20''	72°C–3'	72°C–5'

Genotipizacija *OPRM1* metodom PCR u stvarnom vremenu

TaqMan® metoda PCR u stvarnom vremenu

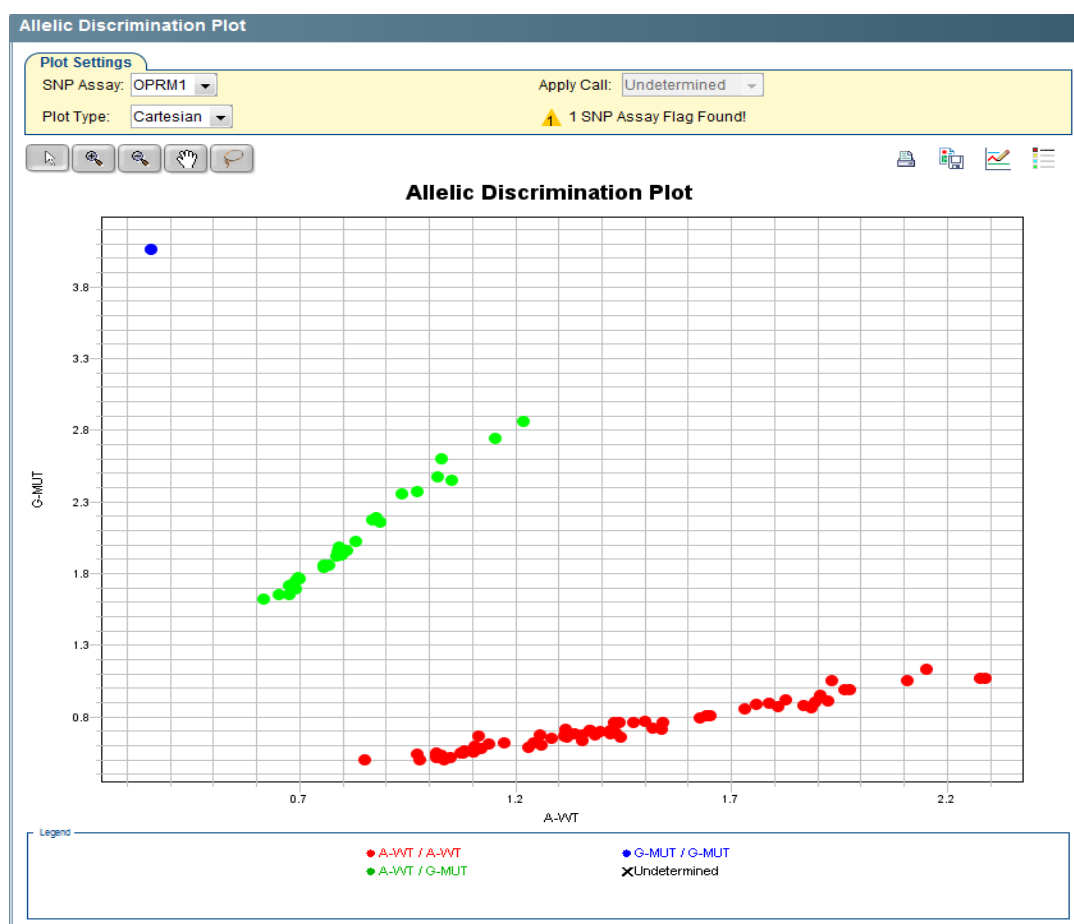
Polimorfizam *OPRM1* (rs 1799971)

Genotipizacija polimorfizama *OPRM1* provedena je TaqMan® metodom lančane reakcije polimerazom (engl. polymerase chain reaction, PCR) u stvarnom vremenu za otkrivanje i analizu polimorfizama jednog nukleotida (engl. single nucleotide polymorphism, SNP) koristeći reagens TaqMan® SNP Genotyping Assay ID C_8950074_1 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), prema uputama proizvođača. Određivanje polimorfizama izvedeno je

na uređaju za PCR u stvarnom vremenu ABI 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, SAD) analizom alelne diskriminacije.

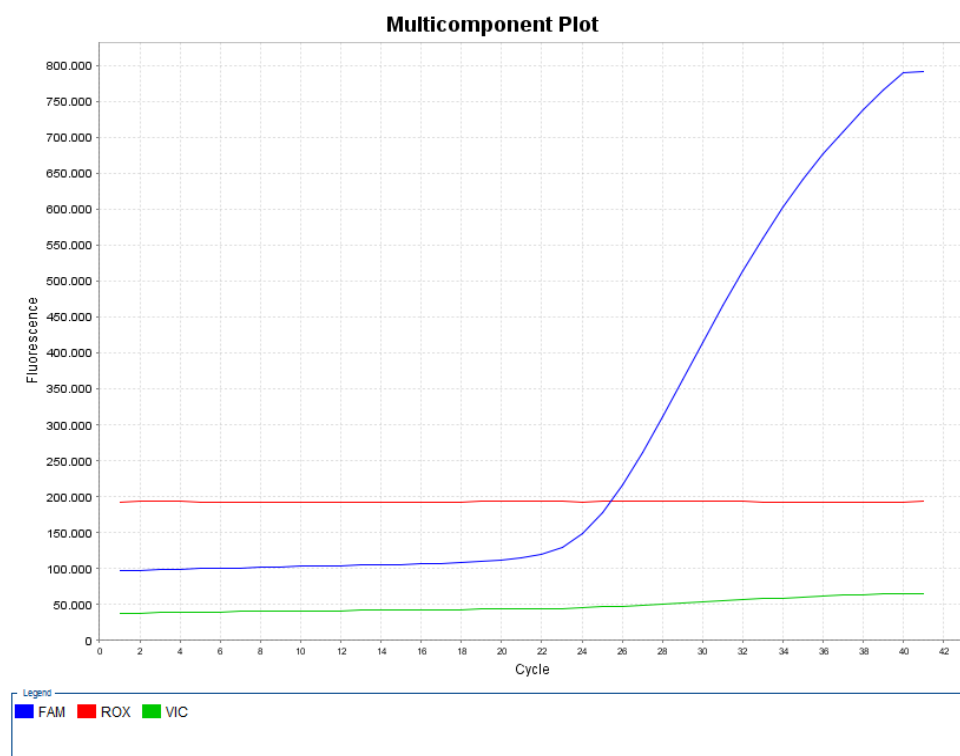
Načelo metode:

Korišteni su reagensi TaqMan® SNP Genotyping Assay, koji sadrže specifične početnice i TaqMan® fluorescentno obilježene oligonukleotidne probe. Za detekciju se koristi fluorescentni signal koji nastaje zbog 5' nukleazne aktivnosti Taq DNA polimeraze. Fluorescentni signal detektira se CCD kamerom (engl. charge – coupled device) i analizira pomoću računalnog programa 7500 Software v2.3 (Applied Biosystems, SAD). Analizom alelne diskriminacije koja koristi par fluorescentno obilježenih detektora VIC® i FAM® (jedan detektor poklapa se s divljim tipom alela, a drugi s varijantnim alelom) ispituje se radi li se o homozigotu za divlji tip alela, heterozigotu ili homozigotu za mutirani alel. Slika 5 prikazuje analizu alelne diskriminacije za svaki polimorfizam pojedinačno na uređaju ABI 7500 Real-Time PCR System. Na slikama 6-8 prikazane su krivulje fluorescencije za pojedini genotip OPRM1.

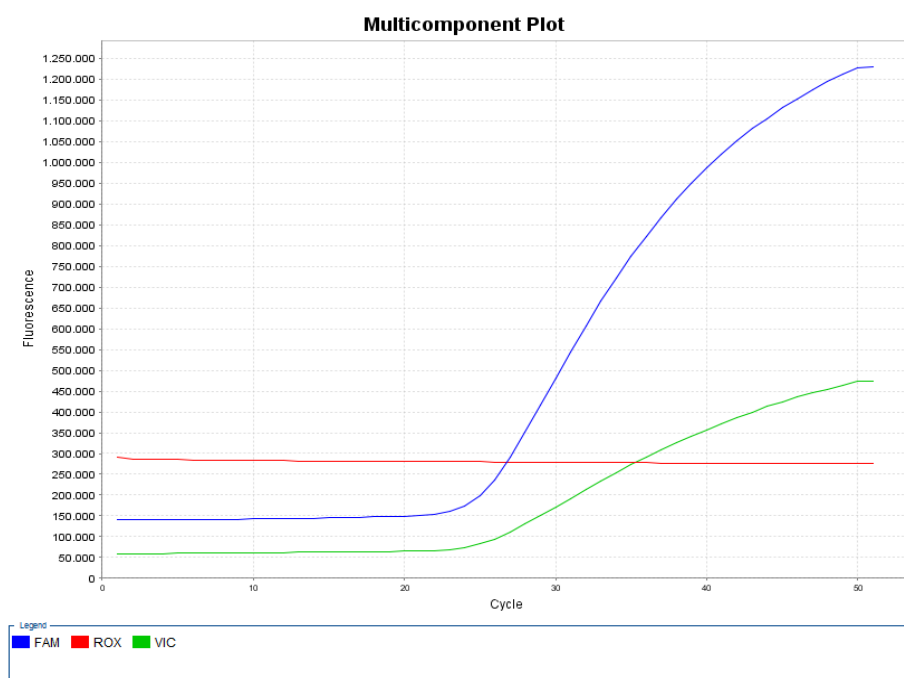


Slika 5. Analiza alelne diskriminacije polimorfizma *OPRM1* metodom PCR u stvarnom vremenu - TaqMan®

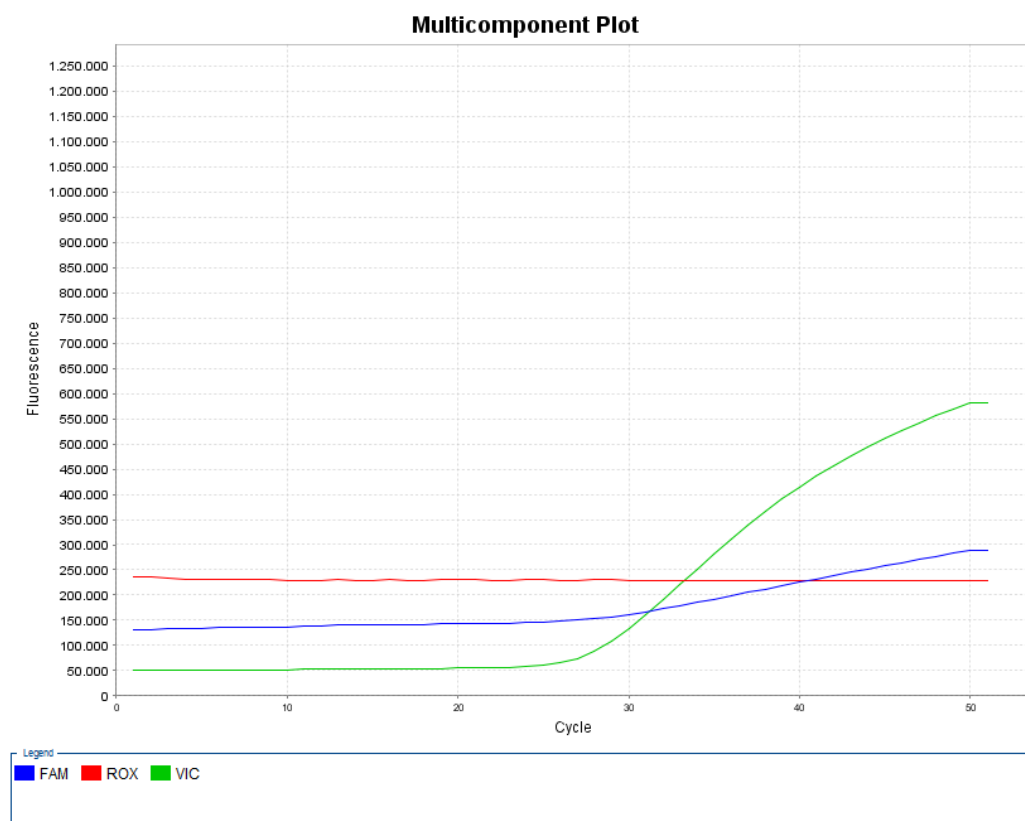
Legenda: crvene točke – homozigot, divlji tip; zelene točke - heterozigot; plave točke - homozigot mutirani



Slika 6. Prikaz krivulje fluorescencije za divlji tip alela *OPRM1*



Slika 7. Prikaz krivulje fluorescencije za heterozigotni genotip *OPRM1*

Slika 8. Prikaz krivulje fluorescencije za varijantni genotip *OPRM1*

U tablici 4 prikazani su sastojci pojedinačne reakcijske smjese za genotipizaciju *OPRM1* metodom TaqMan. U tablici 5 navedeni su uvjeti PCR reakcije za genotipizaciju *OPRM1* na uređaju ABI 7500 Real-Time PCR System.

Tablica 4. Sastojci pojedinačne reakcijske smjese za genotipizaciju *OPRM1* metodom TaqMan® Real-Time PCR

Sastojci reakcijske smjese	Volumen (μL)	Konc. u reakcijskoj smjesi
<i>TaqMan® Universal PCR Master Mix</i>	12,5	1x
<i>TaqMan® SNP Assay Mix *</i>	1,25	1x
DNA razrjeđenje	11,25	1-20 ng
Ukupni volumen reakcijske smjese	25	

Tablica 5. Uvjeti PCR reakcije za genotipizaciju *OPRM1* na uređaju ABI 7500 Real-Time PCR System

Pre-PCR	INICIJACIJA	PCR (50 ciklusa)		Post-PCR
temperatura / trajanje	temperatura / trajanje	temperatura / trajanje	temperatura / trajanje	temperatura / trajanje
60 °C / 60 s	50 °C / 2 min 95 °C / 10 min	95 °C / 15 s	60 °C / 90 s	60 °C / 60 s

3.5 Suglasnost ispitanica

Ovo ispitivanje provedeno je slijedeći internacionalno priznate smjernice Helsinške deklaracije etičkih principa za medicinska istraživanja koja uključuju ljudske subjekte (verzija 2008.) Svjetske medicinske asocijacije te ICH smjernice dobre kliničke prakse (CPMP/ICH/135/95) u svrhu zaštite identiteta sudionika istraživanja. Sve ispitanice potpisom su dobrovoljno dale suglasnost za sudjelovanje u ovom istraživanju.

3.6 Statistička obrada podataka

Rezultati su opisani mjerama deskriptivne statistike, prikazani grafički i tabelarno te analizirani parametrijskim statističkim postupcima, uz zadovoljavanje preduvjeta za to. Za utvrđivanje povezanosti koristio se koeficijent korelacije (Pearsonov ili Spearmanov, ovisno o distribuciji rezultata). Za ispitivanje razlike među skupinama koristio se t-test za nezavisne uzorke. Rezultati se smatraju statistički značajnima uz $p < 0,05$.

Za obradu podataka korišten je statistički program SPSS ver.21.0 (171).

4. REZULTATI

Prije statističke analize rezultata provedeno je testiranje raspodjela u cilju odabira adekvatnih statističkih metoda za obradu rezultata.

4.1 Testiranje preduvjeta za korištenje parametrijskih postupaka

Provjereno je zadovoljavaju li varijable korištene u istraživanju pretpostavke o normalnosti distribucije. U tu svrhu proveden je Kolmogorov–Smirnovljev test te su provjereni indeksi asimetričnosti (engl. *skewness*) i spljoštenosti (engl. *kurtosis*), a rezultati su prikazani u tablici 6.

Tablica 6. Vrijednosti Kolmogorov-Smirnovljeva testa, indeksi asimetričnosti i spljoštenosti rezultata na upitnicima SF-MPQ, STAI te VAS za bol i varijabla dobi

	K – S test	p	Indeks asimetričnosti	Indeks spljoštenosti
Dob	0,123	0,000	-0,046	-0,020
VAS	0,187	0,000	-0,773	1,243
SF-MPQ	0,095	0,010	-0,402	-0,795
SF-MPQ senzorni	0,108	0,002	-0,444	-0,711
SF-MPQ afektivni	0,106	0,002	0,054	-1,067
STAI	0,100	0,005	0,717	0,507

Temeljem rezultata Kolmogorov-Smirnovljeva testa može se uočiti da distribucije dobi i rezultata mjerenja boli statistički značajno odstupaju od normalne distribucije. Međutim, pri odabiru statističkih postupaka u obzir se uzimaju i drugi kriteriji koji također služe kao indikatori normalnosti distribucije. Jedna od tih mjera je utvrđivanje koliko se podaci razlikuju od normalne raspodjele po pitanju asimetrije i oblika. Prema tom kriteriju, distribucija se može smatrati normalnom ako se koeficijent asimetričnosti distribucije (*skewness*) kreće u prihvatljivom rasponu od ± 3 , a koeficijent spljoštenosti oblika distribucije (*kurtosis*) u rasponu od ± 5 (167). Prema tim kriterijima ovi rezultati također mogu biti obrađeni

parametrijskim postupcima. Unatoč tomu, u dijelu daljnjih analiza koristit će se neparametrijski testovi jer je u nekim podjelama malen broj ispitanika u kategorijama, odnosno radi se o malim uzorcima.

4.2 Deskriptivna statistika za ispitivane varijable

Istraživanjem su obuhvaćene 124 ispitanice u dobi od 20 do 39 godina. 55 ispitanica (44,3%) imalo je epiduralnu analgeziju, a 69 (55,6%) nije. U tablici 7 prikazani su deskriptivni podaci za demografska i klinička obilježja ispitane skupine roditelja.

Tablica 7. Deskriptivna statistika za demografske i kliničke varijable ispitivane skupine

	M	SD	Medijan	Minimum	Maksimum
Dob (godine)	30,26	3,78	30	20	39
TT kg	77,88	10,81	76,0	56,0	115,0
TV cm	168,30	5,84	169	149	188
BMI	27,50	3,62	27,26	21,08	43,51
SBP	116,43	10,39	120	80	135
DBP	70,86	8,27	70	40	85
Puls	76,57	7,63	76	60	104
VAS	8,00	1,40	8	3	10
SF-MPQ ukupni	19,98	9,82	21,00	0	37,00
SF-MPQ senzorni	15,31	7,18	17,00	0	28,00
SF-MPQ afektivni	4,67	3,26	5,00	0	12,00
STAI	38,35	7,79	37,00	23,00	64,00

Provedena je analiza polimorfizama SERTPR L/S i SERTin2.

Tablica 8. Raspodjela haplotipova 5-HTTLPR

SERTPR	N	%
Nepoznato	13	10,5%
LaLa	39	31,5%
LaLg	6	4,8%
LaS	50	40,3%
LgS	3	2,4%
SS	13	10,5%

Temeljem dobivenih rezultata učinjena je podjela prema kategorijama polimorfizma gena serotoninskog transportera prema ekspresiji gena na tri kategorije: niska ekspresija (S/S, Lg/Lg, S/Lg), srednje jaka ekspresija (La/Lg, La/S) i visoka ekspresija (La/La).

Tablica 9. Raspodjela prema ekspresiji polimorfizma gena serotoninskog transportera

SERT-PR skupine	N	%
Niska ekspresija (S/S, Lg/Lg, S/Lg)	16	14,4%
Srednje jaka ekspresija (La/Lg, La/S)	56	50,5%
Visoka ekspresija (La/La)	39	35,1%

Iz tablice 9 vidi se da polovica ispitanih uzoraka ima srednje jaku ekspresiju gena, 35% visoku ekspresiju gena, a najmanji broj nisku ekspresiju.

S obzirom na to da je cilj ovog rada bio istražiti vezu između polimorfizma gena serotoninskog transportera, emocionalnog stanja te individualne percepcije boli u porodu, učinjena je daljnja obrada kako bi se to istražilo. Rezultati su prikazani u nastavku.

Tablica 10. Raspodjela prema ekspresiji polimorfizma gena serotoninskog transportera i intenzitetu boli

	SERT-PR skupine		
VAS	Niska ekspresija (S/S, Lg/Lg, S/Lg)	Srednje jaka ekspresija (La/Lg, La/S)	Visoka ekspresija (La/La)
N	16	56	39
M	8,31	7,89	7,92
SD	1,25	1,50	1,44
Medijan	8	8	8
Minimum	6	3	5
Maksimum	10	10	10

Nije utvrđena statistički značajna razlika u procjeni boli između navedenih skupina prema ekspresiji gena serotoninskog transportera ($p > 0,05$).

Tablica 11. Deskriptivna statistika za doživljaj boli i anksioznost prema kategorijama ekspresije gena serotoninskog transportera

		SERT-PR skupine		
		Niska ekspresija (S/S, Lg/Lg, S/Lg)	Srednje jaka ekspresija (La/Lg, La/S)	Visoka ekspresija (La/La)
SF-MPQ ukupni	N	16	56	39
	M	21,69	20,02	20,33
	SD	9,51	9,96	9,99
	Medijan	24,00	21,00	22,00
	Minimum	1,00	0	0
	Maksimum	35,00	37,00	36,00
SF-MPQ senzorni	N	16	56	39
	M	16,81	15,39	15,23
	SD	7,00	7,30	7,22
	Medijan	19,00	16,00	17,00
	Minimum	1,00	,00	,00
	Maksimum	28,00	28,00	24,00
SF-MPQ afektivni	N	16	56	39
	M	4,87	4,63	5,10
	SD	3,30	3,28	3,36
	Medijan	4,50	4,00	5,00
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	12,00	10,00	12,00
Anksioznost (STAI)	N	16	56	39
	M	38,19	37,95	39,33
	SD	9,13	6,42	8,65
	Medijan	36,00	37,50	38,00
	Minimum	26,00	27,00	23,00
	Maksimum	54,00	54,00	64,00

Nije utvrđena statistički značajna razlika u doživljaju boli, ni ukupnom niti u kategorijama senzorne i afektivne komponente boli kao niti u izraženosti anksioznosti između navedenih skupina prema ekspresiji gena serotoninskog transportera ($p>0,05$).

4.3 Analiza polimorfizama serotoninskog transportera, promotorske regije SERTPR L/S

Nadalje, analizirana je učestalost pojavljivanja alela l i s i genotipova l/l, l/s i s/s te su učinjene daljnje usporedbe rezultata temeljem ove podjele. Rezultati su prikazani u tablicama 12 do 16.

Tablica 12. Raspodjela alela serotoninskog transportera, promotorske regije SERTPR L/S

Genotipovi SERTPR		
ll	ls	ss
36	57	18
32,4%	51,4%	16,2%

U raspodjeli prema alelima serotoninskog transportera promotorske regije SERTPR L/S oko polovine ispitanih uzoraka pripadalo je u kategoriju "ls", zatim 32,4% u kategoriju "ll" i najmanje u kategoriju "ss".

Tablica 13. Deskriptivna statistika i test značajnosti razlike u intenzitetu boli prema kategorijama genotipova SERTPR

VAS	Genotipovi			Kruskal-Wallisov test	p
	LI	ls	ss		
N	36	57	18		
M	7,97	7,98	7,89	0,047	0,977
SD	1,36	1,45	1,64		
Medijan	8	8	8		
Minimum	5	3	3		
Maksimum	10	10	10		

Nije utvrđena statistički značajna razlika između navedenih skupina prema genotipovima u doživljenom intenzitetu boli ($p > 0,05$).

Tablica 14. Deskriptivna statistika za doživljaj boli i anksioznost prema kategorijama genotipova SERTin2

		Kategorije SERT-in2			Kruskal-Wallisov test	p
		ll	ls	ss		
SF-MPQ ukupni	N	36	57	18		
	M	20,61	20,07	20,83		
	SD	9,09	10,42	9,86		
	Medijan	22,50	21,00	22,50	0,086	0,958
	Minimum	1,00	0	3,00		
	Maksimum	35,00	37,00	35,00		
SF-MPQ senzorni	N	36	57	18		
	M	15,86	15,33	15,56		
	SD	6,90	7,46	7,20		
	Medijan	18,00	16,00	15,50	0,117	0,943
	Minimum	1,00	0	3,00		
	Maksimum	26,00	28,00	27,00		
SF-MPQ afektivni	N	36	57	18		
	M	4,75	4,74	5,28		
	SD	2,98	3,52	3,25		
	Medijan	5,00	5,00	7,00	0,476	0,788
	Minimum	0	0	0		
	Maksimum	9,00	12,00	10,00		
Anksioznost (STAI)	N	36	57	18		
	M	38,08	39,16	37,06		
	SD	6,01	8,76	6,73		
	Medijan	38,00	37,00	37,50	0,294	0,836
	Minimum	26,00	26,00	23,00		
	Maksimum	53,00	64,00	50,00		

Nije utvrđena statistički značajna razlika između navedenih genotipova SERTin2 u ukupnom doživljaju boli niti u potkategorijama afektivna i senzorna komponenta bol. Također nije utvrđena razlika u stupnju anksioznosti ($p > 0,05$).

Podcilj ovoga rada bio je istražiti je li roditelj određenog polimorfizma gena serotoniniskog transportera u većem postotku biraju obezboljen porod u odnosu na druge roditelje ili je to u vezi s određenim emocionalnim stanjem.

Tablica 15. Raspodjela ispitanica prema razini ekspresije polimorfizma gena serotoniniskog transportera i analgeziji

Epiduralna analgezija		Niska ekspresija (S/S, Lg/Lg, S/Lg)	Srednje jaka ekspresija (La/Lg, La/S)	Visoka ekspresija (La/La)	χ^2 (p)
Ne	N	10	33	21	0,423 (0,809)
	%	62,5%	58,9%	53,8%	
Da	N	6	23	18	
	%	37,5%	41,1%	46,2%	
Ukupno	N	16	56	39	

Nije utvrđena statistički značajna razlika u raspodjeli po tome jesu li ispitanice birale obezboljen porod ili ne, prema skupinama temeljenim na ekspresiji gena SERTPR ($p > 0,05$).

Tablica 16. Raspodjela genotipova 5-HTTLPR u odnosu na epiduralnu analgeziju

Epiduralna analgezija		ll	ls	ss	χ^2 (p)
Ne	N	17	36	11	2,400 (0,301)
	%	47,2%	63,2%	61,1%	
Da	N	19	21	7	
	%	52,8%	36,8%	38,9%	
Ukupno		36	57	18	

Nije utvrđena statistički značajna razlika u raspodjeli po tome jesu li ispitanice birale obezboljen porod ili ne, prema navedenim kategorijama polimorfizma gena serotoninskog transportera ($p > 0,05$).

4.4 Analiza polimorfizma OPRM1 A118G

S obzirom na to da nisu dobiveni očekivani rezultati temeljem analize prema kategorijama polimorfizma gena serotoninskog transportera, uzorci krvi su dalje analizirani za polimorfizam OPRM1 A118G. Rezultati su prikazani u tablicama 17 do 21.

Učinjena je analiza uzoraka krvi za OPRM1 A118G, a raspodjela kombinacije alela prikazana je u tablici 17.

Tablica 17. Raspodjela učestalosti kombinacija alela OPRM1 A118G

OPRM1 A118G	N	%
nepoznato	15	12,1%
AA	77	62,1%
AG	31	25,0%
GG	1	0,8%

Od analiziranih uzoraka najviše je kombinacija AA, više od 60%, četvrtina je AG i u jednom je uzorku utvrđena kombinacija GG.

Temeljem ove raspodjele, za potrebe daljnje analize formirane su dvije skupine, skupina s AA alelima i skupina s AG i GG alelima.

Tablica 18. Raspodjela rezultata prema kategorijama OPRM1 A118G i epiduralnoj analgeziji

Epiduralna analgezija		1 (AA)	2 (AG, GG)	χ^2 (p)
Ne	N	42	21	1,138 (0,286)
	%	54,5%	65,6%	
Da	N	35	11	
	%	45,5%	34,4%	
Ukupno	N	77	32	

Nije utvrđena statistički značajna razlika u traženju epiduralne analgezije između skupina ispitanica prema navedenim kategorijama ($p > 0,05$).

Nadalje, analizirani su rezultati mjerenja intenziteta boli i anksioznosti i usporedba navedene dvije skupine.

Tablica 19. Deskriptivna statistika, test i značajnost razlika za varijable intenziteta i doživljaja boli i anksioznosti između skupina prema alelima OPRM1 A118G

	OPRM1 A118G	1 (AA)	2 (AG, GG)	Mann-Whitney U- test	p
VAS	M	8,06	7,75		
	SD	1,57	1,11		
	Medijan	8	8	1.013,5	0,136
	Minimum	3	5		
	Maksimum	10	10		
SF-MPQ ukupni	M	8,06	7,75		
	SD	1,57	1,11		
	Medijan	8	8	1.094,5	0,360
	Minimum	3	5		
	Maksimum	10	10		
SF-MPQ senzorni	M	21,01	19,28		
	SD	9,64	9,93		
	Medijan	23	19	1.095,5	0,363
	Minimum	0	2,00		
	Maksimum	36,00	37,00		

SF-MPQ afektivni	M	15,95	14,94		
	SD	7,21	6,82		
	Medijan	18	15	1.077,0	0,300
	Minimum	0	2,00		
	Maksimum	28,00	28,00		
Anksioznost (STAI)	M	5,06	4,34		
	SD	3,10	3,69		
	Medijan	5	4	1.015,5	0,136
	Minimum	0	0		
	Maksimum	12,00	12,00		

Nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina u vrijednosti VAS-a, ukupnoj anksioznosti niti na ukupnom rezultatu u upitniku doživljaja boli. Stoga je učinjena daljnja detaljnija analiza i testiranje razlika po skupinama na razini čestica upitnika doživljaja boli i upitnika anksioznosti. Rezultati su prikazani u tablici 20.

Tablica 20. Srednje vrijednosti, test i značajnost razlika u pojedinim aspektima doživljaja boli između skupina prema alelima OPRM1 A118G

OPRM1 A118G	1 (AA)			2 (AG, GG)			Mann- Whitney U-test	p
Bol	M	SD	Medijan	M	SD	Medijan		
Lupajuća	0,79	0,94	0	0,59	0,80	0	1.107,50	0,364
Isijavajuća	0,75	0,95	0	0,72	0,92	0	1.211,50	0,880
Probadajuća	2,16	0,93	2	1,97	1,00	2	1.100,00	0,348
Oštra	1,95	1,12	2	1,88	1,10	2	1.168,00	0,654
Grčevita	2,06	1,04	2	2,06	0,95	2	1.196,00	0,799
Izjedajuća	0,90	1,06	0	0,88	1,10	0	1.210,00	0,874
Žareća	1,03	1,09	1	0,97	1,06	1	1.203,50	0,841
Bolna	2,30	1,01	3	2,22	1,04	3	1.169,00	0,639
Teška	2,08	1,04	2	1,63	1,04	2	919,50	0,029
Osjetljiva	1,43	1,13	1	1,41	0,91	1	1.227,50	0,975
Prskajuća	0,51	0,79	0	0,63	0,94	0	1.281,00	0,703
Iscrpljujuća	1,96	1,11	2	1,66	1,18	2	1.051,00	0,206
Mučna	1,53	1,15	2	1,19	1,12	1	1.026,00	0,155
Zastrašujuća	1,22	1,18	1	0,97	1,12	1	1.084,50	0,300
Kažnjavajuća	0,35	0,74	0	0,53	0,98	0	1.320,00	0,432

Od svih aspekata boli mjerenih Melzack-McGillovim upitnikom statistički značajna razlika utvrđena je na čestici kojom se bol opisuje kao *teška*, u smjeru izraženijeg tog aspekta boli u skupini AA kombinacije alela.

Tablica 21. Deskriptivna statistika po česticama upitnika anksioznosti, test i značajnost razlika u pojedinim aspektima anksioznosti između skupina prema alelima OPRM1 A118G

OPRM1 A118G	1 (AA)			2 (AG, GG)			Mann- Whitney U-test	p
Anksioznost	M	SD	Medijan	M	SD	Medijan		
STAI1	1,49	0,74	1	1,94	0,95	2	1.585,50	0,008
STAI2	1,88	0,69	2	1,91	0,64	2	1.267,00	0,794
STAI3	1,86	0,70	2	2,09	0,82	2	1.423,50	0,155
STAI4	2,00	1,16	2	1,84	1,14	1	1.112,00	0,388
STAI5	1,58	0,69	1	1,94	1,01	2	1.445,00	0,119
STAI6	2,09	0,78	2	2,41	0,61	2	1.521,00	0,035
STAI7	2,21	0,98	2	2,31	0,86	2	1.337,50	0,456
STAI8	1,56	0,77	1	1,56	0,62	2	1.294,00	0,641
STAI9	2,51	0,97	2	2,44	0,88	2	1.199,00	0,816
STAI10	1,45	0,66	1	1,56	0,88	1	1.261,00	0,822
STAI11	2,78	0,85	3	2,75	0,84	3	1.207,00	0,860
STAI12	1,79	0,77	2	1,75	0,67	2	1.213,50	0,892
STAI13	1,64	0,76	1	1,72	0,73	2	1.328,50	0,478
STAI14	2,10	0,98	2	1,94	0,91	2	1.121,00	0,438
STAI15	1,71	0,67	2	1,81	0,59	2	1.361,00	0,326
STAI16	1,66	0,70	2	1,75	0,57	2	1.366,00	0,316
STAI17	1,94	0,71	2	1,91	0,73	2	1.206,00	0,844
STAI18	1,90	0,84	2	2,06	0,72	2	1.406,50	0,207
STAI19	1,78	0,72	2	2,03	0,59	2	1.496,00	0,052
STAI20	1,87	0,71	2	1,78	0,71	2	1.144,50	0,513

Utvrđena je statistički značajna razlika među skupinama na čestici 1. Osjećam se ugodno. ($p < 0,01$), na čestici 6. Osjećam se odmorno ($p < 0,05$) i granična značajnost na čestici 9. Previše se brinem o nečemu što zaista nije tako značajno ($p = 0,05$) u smislu da se ispitanice iz skupine AA u prosjeku češće osjećaju odmorno, ugodno i manje se brinu o nevažnim stvarima nego ispitanice iz druge skupine.

4.5 Analiza psiholoških varijabli anksioznosti, doživljaja intenziteta i kvalitete boli

S obzirom na to da nije utvrđena značajna povezanost između polimorfizma gena serotoninskog transportera, emocionalnog stanja anksioznosti i individualne percepcije boli u porodu te da nije utvrđeno da roditelje određenog polimorfizma gena u statistički značajno većem postotku biraju obezboljen porod u odnosu na druge roditelje, provedene su daljnje analize dobivenih podataka kako bi se istražila povezanost emocionalnog stanja anksioznosti i aspekata doživljaja boli međusobno i u odnosu na odabir obezboljenog poroda.

Ispitano je postoji li povezanost mjerenih psiholoških varijabli doživljaja intenziteta i kvalitete boli te dobi. Rezultati su prikazani u tablici 22.

Tablica 22. Koeficijenti korelacije i značajnost povezanosti varijabli doživljaja boli, anksioznosti i dobi

	Koeficijent korelacije (rho)	Dob	SF-MPQ ukupni	SF-MPQ senzorni	SF-MPQ afektivni	STAI
Dob	ρ	-	-0,182*	-0,197*	-0,130	0,056
	p	-	0,047	0,031	0,159	0,542
VAS	ρ	0,005	0,008	-0,017	0,025	0,039
	p	0,960	0,932	0,856	0,788	0,666
STAI	ρ	0,056	0,178*	0,112	0,238**	-
	p	0,542	0,049	0,217	0,008	-

Utvrđena je statistički značajna negativna povezanost dobi s ukupnim rezultatom u upitniku doživljaja boli, a daljnjim uvidom u povezanost dobi i pojedinih dimenzija doživljaja boli pokazalo se da postoji značajna negativna povezanost dobi i dimenzije senzorne boli, ali ne i afektivne. Ispitanice starije dobi u prosjeku su navodile da je u manjoj mjeri prisutna senzorna komponenta boli.

Anksioznost je značajno povezana s ukupnim rezultatom u upitniku doživljaja boli, a ta povezanost je rezultat značajne povezanosti anksioznosti i afektivne dimenzije boli. Veća anksioznost povezana je s višim rezultatom na afektivnoj dimenziji doživljaja boli.

Tablica 23. Koeficijenti korelacije i značajnost povezanosti varijabli doživljaja boli, anksioznosti i dobi po skupinama

	Epiduralna analgezija	Dob	VAS	Anksioznost (STAI)	SF- MPQ ukupni	SF- MPQ senzorni
VAS	Da	0,091	-			
	Ne	-0,081	-			
Anksioznost (STAI)	Da	0,096	0,151	-		
	Ne	0,005	0,055	-		
SF-MPQ ukupni	Da	-0,287*	-0,080	0,039	-	
	Ne	-0,101	0,157	0,263*	-	
SF-MPQ senzorni	Da	-0,316*	-0,079	0,028	0,974**	-
	Ne	-0,101	0,119	0,134	0,943**	-
SF-MPQ afektivni	Da	-0,247	-0,104	0,042	0,875**	0,764**
	Ne	-0,038	0,173	0,367**	0,859**	0,662**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Dodatna analiza povezanosti po skupinama prema primjeni epiduralne analgezije pokazala je da se ispitivane povezanosti razlikuju u navedenim skupinama.

U skupini roditelja koje su tražile epiduralnu analgeziju utvrđena je niska, ali značajna negativna povezanost dobi i ukupnog rezultata u SF-MPQ upitniku, što se može pripisati povezanosti dobi i senzorne komponente doživljaja boli. Roditelji više dobi navode manju senzornu komponentu boli. Ovakva povezanost ne nalazi se u skupini koja nije tražila epiduralnu analgeziju, u kojoj nije utvrđena značajna povezanost dobi i doživljaja boli.

Nadalje, u skupini koja nije tražila epiduralnu analgeziju ukupna anksioznost značajno je pozitivno povezana s ukupnim doživljajem boli, od toga značajno samo s afektivnom

komponentom doživljaja boli. Rodilje s višom anksioznosti imale su i izraženiju afektivnu komponentu boli. Takvu povezanost ne nalazimo u skupini koja je tražila epiduralnu analgeziju.

Tablica 24. Deskriptivna statistika za psihološke varijable anksioznost i doživljaj boli i značajnost razlike između skupina ispitanica prema biranju obezboljenog poroda

		Epiduralna analgezija		p
		Da	Ne	
VAS	M	8,36	7,71	0,009
	SD	1,483	1,273	
	Medijan	8	8	
	Minimum	3	3	
	Maksimum	10	10	
SF-MPQ ukupni	M	18,13	21,49	0,059
	SD	10,272	9,237	
	Medijan	21,00	24,00	
	Minimum	0	1,00	
	Maksimum	36,00	37,00	
SF-MPQ senzorni	M	13,84	16,50	0,040
	SD	7,608	6,625	
	Medijan	15,00	18,00	
	Minimum	0	1,00	
	Maksimum	25,00	28,00	
SF-MPQ afektivni	M	4,29	4,99	0,241
	SD	3,143	3,335	
	Medijan	5,00	5,00	
	Minimum	0	0	
	Maksimum	12,00	12,00	
Anksioznost (STAI)	M	37,18	39,29	0,135
	SD	8,190	7,389	
	Medijan	36,00	38,00	
	Minimum	23,00	26,00	
	Maksimum	64,00	58,00	

Utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednostima procjene boli pomoću VAS-a, i to značajno veća bol prije poroda u skupini roditelja koje su zatražile epiduralnu analgeziju i birale obezboljen porod ($t = -2,639$; $df = 122$; $p < 0,01$).

McGillovim upitnikom boli utvrđena je statistički značajna razlika u smjeru nižeg prosječnog rezultata na dimenziji senzorne komponente boli u skupini koja je zatražila epiduralnu analgeziju ($t = 2,074$; $df = 121$; $p < 0,05$), dok se ne razlikuju značajno u prosječnoj razini afektivne komponente boli.

S obzirom na to da je bilo očekivano da će izraženost anksioznosti biti povezana s biranjem obezboljenog poroda, a za ukupni rezultat anksioznosti to se nije pokazalo, učinjena je daljnja analiza rezultata na razini pojedinih čestica, odnosno aspekata anksioznosti.

Tablica 25. Deskriptivna statistika po česticama upitnika anksioznosti, test i značajnost razlika u pojedinim aspektima anksioznosti između skupina prema biranju obezboljenog poroda

Epiduralna analgezija	Da			Ne			Mann- Whitney U-test	p
Anksioznost	M	SD	Medijan	M	SD	Medijan		
STAI1	1,60	0,83	1	1,68	0,85	2	1.779,50	0,508
STAI2	1,80	0,70	2	1,99	0,68	2	1.612,50	0,108
STAI3	1,84	0,83	2	1,99	0,74	2	1.652,00	0,173
STAI4	1,91	1,19	1	1,97	1,10	2	1.791,50	0,565
STAI5	1,55	0,77	1	1,86	0,88	2	1.502,50	0,030
STAI6	2,07	0,81	2	2,26	0,70	2	1.614,00	0,118
STAI7	2,18	0,98	2	2,28	0,95	2	1.774,50	0,513
STAI8	1,44	0,69	1	1,61	0,73	1	1.628,00	0,123
STAI9	2,36	0,97	2	2,49	0,90	2	1.763,50	0,476
STAI10	1,44	0,71	1	1,54	0,74	1	1.737,50	0,348
STAI11	2,80	0,93	3	2,70	0,77	3	2.049,50	0,416
STAI12	1,80	0,83	2	1,83	0,75	2	1.820,50	0,672
STAI13	1,75	0,70	2	1,65	0,80	1	2.093,00	0,281
STAI14	1,98	0,89	2	2,12	0,96	2	1.757,50	0,457
STAI15	1,71	0,71	2	1,80	0,63	2	1.717,00	0,301
STAI16	1,71	0,71	2	1,70	0,69	2	1.913,50	0,929
STAI17	1,78	0,71	2	2,06	0,73	2	1.519,00	0,031
STAI18	1,91	0,87	2	1,93	0,79	2	1.847,00	0,784
STAI19	1,82	0,72	2	1,93	0,67	2	1.737,50	0,374
STAI20	1,75	0,73	2	1,94	0,66	2	1.589,00	0,080

Utvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,05$) u učestalosti dvaju aspekata anksioznosti, u smjeru viših rezultata u skupini koja je imala porod bez epiduralne analgezije. Obje se čestice odnose na kognitivne aspekte anksioznosti (*Izgubim se kada moram brzo donijeti odluku* i *Neke nevažne misli prolaze mi glavom i uznemiruju me*).

Nadalje, ispitanice su podijeljene u tri skupine prema ukupnoj razini anksioznosti te je ispitano razlikuju li se u intenzitetu boli, ukupnom doživljaju boli i pojedinim dimenzijama boli. Rezultati su prikazani u tablici 26.

Iako je iz tablice vidljivo da se s povećanjem kategorije anksioznosti povećavaju i prosječne vrijednosti intenziteta boli i svih aspekata doživljaja boli, utvrđena je statistički značajna razlika samo na dimenziji afektivne boli (Kruskal-Wallisov test=9,950, $df=2$; $p=0,007$).

Post hoc analizom utvrđeno je da ispitanice s visokom anksioznošću imaju značajno jaču afektivnu komponentu boli u odnosu na ispitanice s umjerenom i niskom anksioznošću, dok se ispitanice s niskom i umjerenom anksioznošću statistički značajno ne razlikuju u prosječnoj vrijednosti afektivne komponente boli. Iz tablice 25 vidljivo je da se sve prosječne procjene povećavaju s razinom anksioznosti, no samo su se navedene razlike pokazale statistički značajnima.

Tablica 26. Deskriptivna statistika za intenzitet i doživljaj boli po skupinama prema razini anksioznosti

		Anksioznost		
		Slaba anksioznost	Umjerena anksioznost	Visoka anksioznost
VAS prije	M	7,80	8,00	8,13
	SD	0,86	1,51	1,29
	Medijan	8	8	8
	Minimum	6	3	5
	Maksimum	9	10	10
SF-MPQ ukupni	M	15,43	20,15	22,13
	SD	9,49	9,47	10,79
	Medijan	16	21	26
	Minimum	1,00	0	0
	Maksimum	31,00	37,00	35,00
SF-MPQ senzorni	M	12,43	15,64	15,83
	SD	7,56	6,96	7,65
	Medijan	12	17	19
	Minimum	1,00	0	0
	Maksimum	24,00	28,00	28,00
SF-MPQ afektivni	M	3,00	4,51	6,30
	SD	2,39	3,10	3,69
	Medijan	3	5	7
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	7,00	12,00	12,00

5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati povezanost polimorfizma gena serotoninskog transportera, emocionalnog stanja roditelja i individualne percepcije boli u porodu. Prvi je cilj bio analizirati biraju li roditelje češće epiduralnu analgeziju zbog određene genetičke predispozicije, u ovom slučaju posljedice određenog polimorfizma gena serotoninskog transportera, s obzirom na da je u dosadašnjim istraživanjima dokazana povezanost ovog polimorfizma s određenim bolnim stanjima, ali nema istraživanja o povezanosti s boli u porodu. Drugi cilj bio je ispitati imaju li roditelje kod kojih je u većoj mjeri prisutna anksioznost intenzivniji doživljaj boli te shodno tome češće biraju epiduralnu analgeziju kao oblik bezbolnog poroda.

U ovoj se studiji htjelo prikazati različit doživljaj boli u porodu u dvije skupine roditelja – skupine roditelja koje su izabrale porod obezboljen epiduralnom analgezijom i skupine koja se odlučila za porod bez epiduralne analgezije. Kao prvo istražena je ovisnost između epiduralne analgezije i polimorfizma gena za serotoninski transporter SERTPR te polimorfizma gena opioidnog receptora OPRM1 A118G.

U istraživanju su sudjelovale 124 ispitanice generativne dobi, od 20 do 39 godina. Porod obezboljen epiduralnom analgezijom odabralo je 55 roditelja (44,3%), dok se 69 roditelja, odnosno 55,6%, odlučilo za porod bez epiduralne analgezije. Bol mjerena VAS skalom varirala je u trudu do 3 do 10, s medijanom od 8.

Analiziran je polimorfizam gena serotoninskog transportera, promotorske regije SERTPR L/S i introna 2 SERTin2-VNTR, te je učinjena podjela na skupine s obzirom na ekspresiju gena kao prvo u korelaciji s intenzitetom boli mjerenom VAS skalom. Činjenica je da nije dokazana povezanost ekspresije gena, polimorfizma gena serotoninskog transportera u korelaciji s intenzitetom boli, mada su dosadašnja istraživanja ukazivala na tu mogućnost.

Hooten i suradnici istraživali su povezanost trialelnog polimorfizma serotoninskog transportera 5-HTTLPR s percepcijom termalne boli kod pacijenata s kroničnom boli te došli do zaključka da je intermedijarna skupina trialelne 5-HTTLPR ekspresije, ali ne i skupina niske ekspresije, bila povezana s većim pragom termalne percepcije u usporedbi s grupom s visokom ekspresijom (173).

Pri istraživanju povezanosti između 5-HTTLPR i ozbiljnosti depresivnih simptoma u skupini bolesnika s kroničnom boli Hooten i suradnici zaključili su da bi trialelni 5-HTTLPR mogao utjecati na težinu simptoma depresije u odraslih s kroničnom boli. Teži simptomi depresije

zabilježeni su u grupi s niskom ekspresijom serotoninskog transportera (5-HTTLPR) u usporedbi s grupom s visokom ekspresijom, ali ne i u skupini s niskom ekspresijom u usporedbi s grupom koja ima srednju ekspresiju serotoninskog transportera (174).

Analiza polimorfizma gena serotoninskog transportera prema ekspresiji gena pokazuje tri kategorije: niska ekspresija (S/S, Lg/Lg, S/Lg), srednje jaka ekspresija (La/Lg, La/S) i visoka ekspresija (La/La). U istraživanoj skupini najmanje je bilo roditelja s niskom ekspresijom, 14,4%, a najviše ih je bilo u skupini sa srednjom ekspresijom, 50,5%, te 35,1% s visokom ekspresijom. S obzirom na doživljaj boli u porodu nije dobivena statistički značajna razlika ni u jednoj komponenti boli, ni senzornoj ni afektivnoj niti ukupnoj komponenti boli u korelaciji s razinom ekspresije ovoga gena. Učestalost javljanja S-alela u različitim europskim populacijama kreće se od 38 do 57%, dajući učestalost S/S-homozigota u rasponu između 14 i 29% (175).

U dosadašnjim istraživanjima, koja su pretežito bila provedena u laboratorijskim uvjetima tako da se izazivanjem termalne boli pratila senzitivnost na bol, vidjelo se da zdravi nositelji genotipa s niskom ekspresijom pokazuju manju senzitivnost na bol pod utjecajem remifentanila u odnosu na ispitanike s visokom ekspresijom 5-HTTLPR. Ispitanici s trialelnim 5-HTTLPR genotipom koji kodiraju nisku ekspresiju 5-HTT (SA / SA i SA / LG) imali su bolji analgetski učinak kratkodjelujućeg opioidnog lijeka (remifentanila) u usporedbi s homozigotnim za 5-HTTLPR La. Osnovna osjetljivost na toplinsku bol nije bila pod utjecajem trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR, odnosno nije bilo razlike između različitih skupina kod bazalne senzitivnosti na bol (176). U skladu s ovakvim istraživanjima moglo se očekivati da će roditelje s niskom ekspresijom polimorfizama serotoninskog transportera, promotorske regije SERT PR pokazivati veću senzitivnost na bol, veći VAS te u većoj mjeri izraženu afektivnu komponentu boli u McGillovu upitniku. No u ovom istraživanju nije nađena statistički značajna razlika između navedenih skupina u populaciji roditelja. Istraživanje je pokazalo da ovarijektomirani štakori smanjuju gustoću spinalnih 5-HT_{1A} receptora, dok injekcije estrogena induciraju ekspresiju 5-HT_{1A} receptora u površinskoj lamini (177, 178). Stoga se dobiveni rezultati možda mogu objasniti drugim receptorskim sustavima - u interakciji s 5-HT (129) te se možda može tražiti razlog u utjecaju hormonalnog statusa roditelje u porodu na ekspresiju ovoga gena te posljedično na modulaciju boli. Nadalje, u ovom istraživanju nije se uspjela dokazati povezanost između ekspresije gena i anksioznosti. Činjenica je da su mnogi dosadašnji radovi istraživali povezanost anksioznosti s određenim stupnjem ekspresije gena serotoninskog transportera. Na razini ponašanja, za nositelje S-alela ima malo dokaza za promjene u općim bihevioralnim funkcijama u usporedbi s nositeljima L-alela. Velike studije neuroticizma,

osobine ličnosti uključene u sklonost anksioznosti i depresiji, nedosljedne su u pronalaženju povezanosti s varijacijom 5-HTTLPR (179).

Do sada je uvelike istražen polimorfizam SERT-a u donosu na depresivnost i anksioznost te je S alel povezan s anksioznosti i depresijom. Vodeći se tom idejom pretpostavljali smo da će kod roditelja sa S alelom u većoj mjeri biti prisutna anksioznost i da će stoga imati intenzivniji doživljaj boli, veće vrijednosti VAS-a te, u okviru doživljaja boli, izraženiju afektivnu komponentu boli u odnosu na senzornu pa će češće tražiti epiduralnu analgeziju u odnosu na druge roditelje. Ova hipoteza, koliko god nam se činila iskustveno realnom, nije se potvrdila i statistički.

S obzirom na to da se nije uspjela dokazati povezanost anksioznosti kao stanja s polimorfizmom gena serotoninorskog transportera i individualne percepcije boli u porodu, u daljnjem istraživanju nađena je negativna povezanost između dobi ispitanica i dimenzija senzorne komponente boli koja je utjecala i na odnos s ukupnom komponentom boli, ali bez ikakve povezanosti s afektivnom komponentom boli. Neka prethodna istraživanja pokazala su da su žene koje navode manju bol starije dobi, udane, boljeg socijalnog statusa i planirale su trudnoću (180), mada u ovom smislu dosad nisu istraživane pojedine komponente boli.

Nadalje, kod roditelja s izraženijom anksioznosti kao osobinom statistički je u većoj mjeri bila prisutna afektivna komponenta boli. Do sada se o depresiji i anksioznosti pretežito raspravljalo u konceptu kronične boli. Multidimenzionalni koncepti boli jednako su važni u konceptu akutne i kronične boli. Osim stupnja kirurške ozljede tkiva, psihološki i okolišni čimbenici uvelike utječu na doživljaj akutne boli (181). Preoperativna anksioznost povezana je s većim intenzitetom boli poslije različitih operacija. I preoperativna depresija povećava intenzitet boli, potrebu za opioidima primijenjenim bilo kojim putem i broj zahtjeva iz PCA (patient control analgesia) sustava u postoperativnom razdoblju. Veća razina nezadovoljstva analgezijom također prati depresiju (182).

Ako se gleda razlika između roditelja koje su uzele epiduralnu analgeziju i ostalih, utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednostima procjene boli prema VAS skali, i to značajno veći intenzitet boli prije poroda u skupini roditelja koje su zatražile epiduralnu analgeziju i birale obezboljen porod ($t = -2,639$; $df = 122$; $p < 0,01$). Činjenica je da ako se gledaju pojedine komponente boli prema McGillovu upitniku boli, utvrđena je statistički značajna razlika u smjeru nižeg prosječnog rezultata u dimenziji senzorne komponente boli u skupini koja je

zatražila epiduralnu analgeziju ($t=2,074$; $df=121$; $p<0,05$), dok kod afektivne dimenzije komponente boli nije bilo značajnije razlike, kao ni u komponenti ukupne boli.

Rodilje koje su imale veće vrijednosti VAS-a, odnosno koje su imale izraženiju senzornu komponentu boli tijekom trudova, značajno su češće zatražile epiduralnu analgeziju kao način obezboljenog poroda. Iz prosječnih rezultata vidljivo je da se nije pokazala statistički značajna razlika kod roditelja koje su tražile epiduralnu analgeziju s obzirom na stupanj anksioznosti kao osobine. Ovi rezultati mogu se objasniti i činjenicom da upravo zbog višeg stupnja anksioznosti roditelje nisu tražile epiduralnu analgeziju. S obzirom na stupanj anksioznosti kod roditelja je prisutan strah od potencijalnih komplikacija vezanih za epiduralnu analgeziju, što može biti presudan faktor da je te roditelje nisu tražile. Bez obzira na dostupnost informacija, trudničkih tečajeva u sklopu priprema za porod i dostupnost statističkih podataka o komplikacijama, žene su i dalje podložne utjecaju okoline te on može biti presudan u odluci o izboru epiduralne analgezije. S druge strane, kod roditelja s visoko izraženom anksioznošću značajno je jače bila izražena afektivna komponenta boli nego kod roditelja s niskom i umjerenom anksioznošću. U skupini ispitanica s niskom i umjerenom anksioznošću nije se dokazala statistički značajna razlika u prosječnoj vrijednosti afektivne boli. Mada se povećanjem kategorije anksioznosti povećavaju i prosječne vrijednosti intenziteta boli kao i svih aspekata doživljaja boli, utvrđena je statistički značajna razlika samo u dimenziji afektivne komponente boli (Kruskal-Wallisov test=9,950, $df=2$; $p=0,007$).

Prema dosadašnjim istraživanjima anksioznost se povezivala s intenzivnijim doživljajem boli te sa strahom od boli. U skladu s time očekivalo se da će roditelje kod kojih je anksioznost bila izražena u većoj mjeri birati porod obezboljen epiduralnom analgezijom, no to se nije potvrdilo.

Učinjena je daljnja analiza rezultata na razini pojedinih čestica STAI upitnika, odnosno aspekata anksioznosti. Ako gledamo analizu prema pojedinim česticama upitnika, statistički značajna razlika uočava se kod dvije čestice, i to one koje se odnose na kognitivne aspekte anksioznosti. Rodilje s izraženijim kognitivnim aspektima anksioznosti značajno su češće birale porod bez epiduralne analgezije. Ovi rezultati mogu se dijelom objasniti činjenicom da se danas u razvijenijim zemljama teži prirodnom porodu, bez dodatnih intervencija za stimulaciju trudova ili obezboljivanja poroda, uključujući i epiduralnu analgeziju.

Ovim istraživanjem nije se uspjela potvrditi inicijalna hipoteza da je intenzivniji doživljaj boli u porodu posljedica određenog polimorfizma gena, u ovoj slučaju polimorfizma serotoninskog transportera gena, te je još istražena povezanost s varijantom OPRM1 A118G. Također se nije

uspjela dokazati povezanost između epiduralne analgezije s alelima OPRM1 A118G niti povezanost ovoga gena s eventualnom modulacijom boli. U literaturi dosada nije bilo istraživanja o povezanosti navedenih genotipova i boli u porodu, mada su Zhang i sur. istraživali polimorfizam različitih genotipova na nivou MDR1, CYP3A4 i OPRM1 te njihov utjecaj na potrošnju fentanila nakon carskog reza kod Kineskinja i intravenske analgezije u postoperacijskom periodu. TT genotip polimorfizma MDR1C3435T odgovoran je za značajno veću potrebu za fentanilom u prvih 24-48 sati u odnosu na potrebe kod CC i CT genotipa. Žene s genotipom CYP3A4*1G/*1G imaju potrebu za manjom količinom fentanila kako bi se postigla odgovarajuća analgezija u prvih 24-48 sati nego žene koje su nositeljice CYP3A4*1/*1 i CYP3A4*1/*1G. Nositeljice GG genotipa na nivou A118G polimorfizma OPRM1 koriste značajno manju količinu fentanila u prvih 24-48 sata nego žene koje su nositeljice AA i AG genotipa. Nije dokazana značajna razlika u nuspojavama na fentanil kod pacijenata s različitim genotipovima. Ovo istraživanje potkrepljuje tezu o genima kao mogućem razlogu različitog interindividualnog odgovora na analgeziju i različite potrebe za analgeticima (158).

Važno je naglasiti da je do danas istražen određen broj alela koji se povezuju s djelovanjem analgetika. Tako polimorfizmi gena COMT (183, 184, 185) i OPRM1 (186) dovode do smanjene učinkovitosti morfina, dok su mutacije MC1R povezane sa smanjenjem analgetičkih učinaka primjene lidokaina. Zanimljivo je da su drugi polimorfizmi unutar OPRM1 povezani s manje izraženim nuspojavama u primjeni morfija.

Nasuprot tome, polimorfizmi unutar dvaju drugih gena, CYP2D6 (kodira enzim citokrom P450 uključen u metabolizam opioida) (187) i ABCB1/MDR1 (kodira za transporter P-glikoproteina) (188), povezani su s povećanim nuspojavama nakon primjene opioida.

Genska terapija postigla je velik napredak u liječenju raka od kasnih 1990-ih. Tretman boli s genima je jedinstven - može uključivati pokretanje 'de novo' ekspresije 'antinociceptivnog' gena koji nije normalno prisutan u ciljnoj stanici ili smanjujući ekspresiju aktivnog 'pronociceptivnog' gena u tim stanicama. Iako je genska terapija za bol još u povojima, nekoliko kliničkih ispitivanja pokazalo je značajan terapijski odgovor gledajući različite naponske kanale za buduću terapiju. Strategije temeljene na genskoj terapiji uskoro bi se mogle razviti kao novi pristup u liječenju boli, ne samo za rak nego i za bol povezanu s nizom drugih poremećaja (189).

Bol u porodu je multidimenzionalna i multifaktorijalna, predstavlja interakciju senzorne komponente boli s jasno prisutnom afektivnom komponentom boli uz niz okolinskih faktora, u

smislu kulturalnog poimanja boli, dobi, spola, stupnja obrazovanja i hereditarnih faktora. Nociceptivna bol je kvalitativna, za razliku od afektivne komponente boli koja predstavlja emocionalni doživljaj boli. Percepcija boli rezultira procesima u mozgu, pri čemu se nociceptivni stimulus obrađuje uz niz navedenih faktora te nastaje individualna percepcija boli specifična za svakog pojedinca uz različit odgovor na nociceptivni stimulus kao razvoj različitih komponenti boli. Pojedinci će imati psihološku sposobnost boljeg razumijevanja boli pa će je lakše podnositi i kontrolirati.

Bol u porodu je akutna bol koja kratko traje, stoga se ne očekuje da će biti razvijena afektivna komponenta boli koja se obično razvija kod kronične boli. S druge strane porod je događaj s jakim emocionalnim nabojem. No, loša ili traumatična iskustva kod prethodnih poroda, loša iskustva tijekom posljednjeg poroda, zabrinutost za dijete ako je tijekom poroda bilo problema s djetetom te ako je dijete završilo u jedinici intenzivnog liječenja, teška socijalna situacija, problem samohranih majki, sve su to faktori koji mogu uvelike utjecati na prisutnost ili intenzitet izraženosti afektivne komponente boli u porodu, koja može u značajnoj mjeri remodulirati put boli u porodu te utjecati na intenzitet nociceptivnog stimulusa.

Ograničenja i preporuke za buduća istraživanja

Pri interpretaciji rezultata važno je uzeti u obzir sve okolnosti provedenog istraživanja kako bi se zaključci promatrali u odgovarajućem kontekstu.

Jedno od ograničenja ovog istraživanja je nemogućnost uspoređivanja rezultata s drugim istraživanjima provedenim na različitim uzorcima sudionika, jer su roditelje specifična skupina ispitanica s obzirom na vrstu i značenje boli koju doživljavaju te se ovi rezultati ne mogu generalizirati na druge situacije i ispitanike s bolovima.

Buduća istraživanja trebala bi uključiti dodatne relevantne psihološke varijable pri ispitivanju povezanosti doživljaja boli i stanja anksioznosti. Brojna istraživanja navode osobine ličnosti kao predispoziciju za razvoj i anksioznosti i depresivnosti, stoga bi bilo preporučljivo u buduća istraživanja koja uključuju mjerenje anksioznosti uključiti neki od upitnika ličnosti ovisno o cilju istraživanja.

S obzirom na to da su druga istraživanja doživljaja boli koja su provedena na različitim uzorcima ispitanika pokazala da je doživljaj boli multifaktorski determiniran, jedna od preporuka je, dodatno ili umjesto korištene mjere samoprocjene anksioznosti, uključiti ispitivanje anksiozne osjetljivosti kao psihičke varijable koja bi mogla biti značajna.

Ograničenja su i metodološka i odnose se na instrumente, odnosno upitnike koji su korišteni za mjerenje ispitivanih konstrukata. U budućim istraživanjima trebalo bi razmotriti druge upitnike kojima bi se mjerio doživljaj boli, posebice anksioznost, te uključiti i druge varijable značajne za doživljaj boli.

6. ZAKLJUČCI

1. Učestalost javljanja SERTPR S-alela u skladu je s raspodjelom u europskoj populaciji, ali je učestalost S/S-homozigota izražena u manjoj mjeri u odnosu na europsku populaciju.
2. S obzirom na ekspresiju polimorfizma gena serotoninskog transportera nije utvrđena statistički značajna razlika u procjeni boli ni u jednoj komponenti niti u ukupnoj boli niti u odnosu na stupanj anksioznosti.
3. Pri analizi raspodjela alela serotoninskog transportera, promotorske regije SERTPR L/S nije utvrđena značajna razlika između pojedinih skupina alela s obzirom na procjenu boli ni po jednoj komponenti niti s obzirom na izraženost anksioznosti.
4. S obzirom na izbor poroda s epiduralnom analgezijom ili bez nje nije utvrđena statistički značajna razlika prema pojedinim kategorijama polimorfizma gena serotoninskog transportera.
5. Nije utvrđena statistički značajna razlika u odluci o porodu s epiduralnom analgezijom ili bez nje između ispitanica prema učestalosti kombinacija alela OPRM1 A118G, kao niti prema vrijednosti VAS-a, ukupnoj anksioznosti i ukupnom rezultatu na upitniku doživljaja boli.
6. U analizi pojedinih čestica Melzack-McGillova upitnika statistički značajna razlika utvrđena je na čestici kojom se bol opisuje kao *teška*, odnosno taj aspekt boli izraženiji je u skupini OPRM1AA kombinacije alela. Navedena čestica je u skupini senzorne komponente boli, ali nema statistički značajne razlike u ukupnom zbroju.
7. Analizom pojedinih čestica STAI upitnika utvrđena je statistički značajna razlika u smislu da se ispitanice iz skupine OPRM1AA u prosjeku češće osjećaju odmorno, ugodno i manje se brinu o nevažnim stvarima nego ispitanice iz druge skupine.

8. Utvrđena je statistički značajna negativna povezanost dobi s ukupnim rezultatom na upitniku doživljaja boli. Kod ispitanica starije dobi koje su tražile porod s epiduralnom analgezijom u prosjeku je u manjoj mjeri bila prisutna senzorna komponenta boli.
9. Utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednostima procjene boli prije poroda u skupini roditelja koje su zatražile epiduralnu analgeziju, u smislu značajno većeg intenziteta boli prije epiduralne analgezije.
10. U skupini ispitanica koje nisu tražile epiduralnu analgeziju ukupna anksioznost značajno je pozitivno povezana s ukupnim doživljajem boli, ali je značajno povezana samo s afektivnom komponentom boli.
11. Utvrđeno je da ispitanice s visokom anksioznošću imaju značajno jače izraženu afektivnu komponentu boli nego one s umjerenom i niskom anksioznošću, dok se ispitanice s niskom i umjerenom anksioznošću statistički značajno ne razlikuju u prosječnoj vrijednosti afektivne komponente boli.
12. Analizom je utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti dvaju aspekata anksioznosti, s višim rezultatima u skupini koja je imala porod bez epiduralne analgezije. Obje se čestice odnose na kognitivne aspekte anksioznosti.

7. POPIS LITERATURE

1. Merskey H, Bogduk. Classification of Chronic Pain, IASP Task Force on Taxonomy. Seattle, IASP Press. 1994. (pristupljeno 20.05.2019)
2. IASP Taxonomy by Task Force on Taxonomy <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698> Accessed 17 September 2014. (pristupljeno 20.05.2019)
3. Ready LB, Edwards WT. Management of Acute Pain: a Practical Guide. Taskforce on Acute Pain. Seattle, IASP. 1992. (pristupljeno 20.05.2019)
4. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth*. 2002; 89: 409– 423.
5. Jenkins JT, O'Dwyer PJ. Inguinal hernias. *BMJ*. 2008; 336: 269– 272.
6. Massaron S, Bona S, Fumagalli U, Battafarano F, Elmore U, Rosati R. Analysis of post-surgical pain after inguinal hernia repair: A prospective study of 1,440 operations. *Hernia*. 2007; 11: 517– 525.
7. McGrath B, Elgendy H, Chung F, Kamming D, Curti B, King S. Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: A survey of 5,703 patients. *Can J Anaesth*. 2004; 51: 886– 891.
8. Taylor RS, Ullrich K, Regan S, Broussard C, Schwenkglenks M, Taylor RJ et al. The impact of early postoperative pain on health-related quality of life. *Pain Pract*. 2013; 13: 515– 523.
9. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence (4th edition), ANZCA & FPM, Melbourne. 2015. (pristupljeno 15.03.2019.)
10. Compton P, Darakjian MA, Miotto K. Screening for addiction in patients with chronic pain and “problematic” substance use: evaluation of a pilot assessment tool. *J Pain Symptom Manage*. 1998;16(6):355–63.
11. Fishbain DA. Approaches to treatment decisions for psychiatric comorbidity in the management of the chronic pain patient. *Med Clin North Am*. 1999;83(3):737–60.
12. Woolf CJ & Ma Q . Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007; 55(3): 353–64.

13. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010; 120(11): 3760–72.
14. Wang X, Zhang J, Eberhart D et al. Excitatory superficial dorsal horn interneurons are functionally heterogeneous and required for the full behavioral expression of pain and itch. *Neuron.* 2013; 78(2): 312–24.
15. Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci.* 2003; 26:1–30.
16. Craig AD. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10(1): 59–70.
17. Kobayashi S. Organization of neural systems for aversive information processing: pain, error, and punishment. *Frontiers in neuroscience.* 2012; 6: 136.
18. Jensen T, Baron R, Haanpää M et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011; 152(10): 2204–05.
19. Hayes C, Browne S, Lantry G et al. Neuropathic pain in the acute pain service: a prospective study. *Acute Pain.* 2002; 4: 45–48.
20. Baron R, Hans G & Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol.* 2013; 74(5): 630–36.
21. Von Hehn CA, Baron R & Woolf. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron.* 2012; 73(4): 638–52.
22. Denk F, McMahon SB & Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci.* 2014; 17(2): 192–200.
23. Horn C, Blischke Y, Kunz M, Lautenbacher S. Does pain necessarily have an affective component? Negative evidence from blink reflex experiments. *Pain Res Manag.* 2012 Jan-Feb; 17(1): 15–24.
24. Price DD, Harkins SW. The affective-motivational dimension of pain. A two-stage model. *APS J.* 1992; 1:229–39.
25. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: A new conceptual model. In: D Kenshalo, editor. *The Skin Senses.* Springfield, IL: Thomas CC. 1968; 423– 443.
26. Taylor RS, Ullrich K, Regan S, Broussard C, Schwenkglenks M, Taylor RJ, et al. The impact of early postoperative pain on health-related quality of life. *Pain Pract.* 2013; 13: 515– 523.

27. Ali M, Winter DC, Hanly AM, O'Hagan C, Keaveny J, Broe P. Prospective, randomized, controlled trial of thoracic epidural or patient-controlled opiate analgesia on perioperative quality of life. *Br J Anaesth*. 2010; 104: 292– 297.
28. Levy BF, Scot MJ, Fawcett W, Fry C, Rockall TA. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg*. 2011; 98: 1068– 1078.
29. Gronnier C, Wattier JM, Favre H, Piessen G, Mariette C. Risk factors for chronic pain after open ventral hernia repair by underlay mesh placement. *World J Surg*. 2012;36:1548– 1554.
30. Hansen GR, Streltzer J. The Psychology of Pain. *Emerg Med Clin N Am* 23. 2005;339– 348.
31. Vastag B. Scientists find connections in the brain between physical and emotional pain. *JAMA*. 2003;290(18):2389–90.
32. Boudou M, Teissedre F, Walburg V, Chabrol H. Association between the intensity of childbirth pain and the intensity of postpartum blues. *L'Encephale*. 2007;33(5):805–810.
33. Brownridge P. The nature and consequences of childbirth pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;59:S9-15.
34. Lowe NK. The nature of labor pain. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:S16-24.
35. Slade P. Towards a conceptual framework for understanding post-traumatic stress symptoms following childbirth and implications for further research. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2006;27(2): 99–105.
36. Dannenbring D, Stevens MJ, House AE. Predictors of childbirth pain and maternal satisfaction. *J Behav Med*. 1997;20:127–42.
37. Fridh G, Kopare T, Gaston-Johansson F, Norvell KT. Factors associated with more intense labor pain. *Res Nurs Health*. 1988;11:117–24.
38. Sheiner E, Sheiner EK, Shoham-Vardi I. The relationship between parity and labor pain. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998; 63:287-8.
39. Lowe NK. Pain and discomfort of labour and birth. *J Obstet Gynaecol Neonatal Nurs*. 1996; 25: 82–92.
40. Lowe NK. Differences in first and second stage labour pain between nulliparous and multiparous women. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 1992; 13: 243–53.
41. Ranta P, Jouppila R. The intensity of labour pain in grand multiparas. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996; 75: 250–4.
42. Melzack R. The myth of painless childbirth. *Pain*. 1984; 321–337.

43. Morgan BM, Bullpitt CJ, Clifton P, Lewis PJ. Analgesia and satisfaction in childbirth (the Queen Charlotte's 1000 mother survey). *Lancet*. 1982a; ii: 808–810.
44. Labor S, Maguire S. The Pain of Labour. *Rev Pain*. 2008 Dec; 2(2): 15–19.
45. Bijl RC, Freeman LM, Weijenborg PTM, Middeldorp JM, Dahan A, Dorp ELA. A retrospective study on persistent pain after childbirth in the Netherlands. *J Pain Res*. 2016;9: 1–8.
46. Bonica JJ, McDonald JS. The pain of childbirth. In: Bonica JJ, editor. *The management of pain*. 2nd ed. Philadelphia: Lea &Febiger. 1990. p.1313-43.
47. Brownridge P. The nature and consequences of childbirth pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;59:S9-15.
48. Brownridge P. The nature and consequences of childbirth pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;59:S9-15.
49. Melzack R, Schaffelberg D. Low-back pain during labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156:901-5.
50. McDonald JS. Pain of childbirth. In: Loeser JD, editor. *Bonica's management of pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001.1388-414.
51. Ward ME. Acute pain and the obstetric patient: recent developments in analgesia for labor and delivery. *Int Anesthesiol Clin*. 1997;35:83-103.
52. Anim-Somuah M, Smyth RM, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD000331.
53. Alleemudder DI, Kuponiyi Y, Kuponiyi C, McGlennan A, Fountain S, Kasivisvanathan R. Analgesia for labour: an evidence-based insight for the obstetrician. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2015;17:147–55.
54. Orlikowski CE, Dickinson JE, Paech MJ et al. Intrapartum analgesia and its association with post-partum back pain and headache in nulliparous women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46(5):395–401.
55. Toledo P, Sun J, Peralta F et al. A qualitative analysis of parturients' perspectives on neuraxial labor analgesia. *Int J Obstet Anesth*. 2013; 22(2): 119–23.
56. Moore TM, Jones T, Browder JH et al (2009) A comparison of common screening methods for predicting aberrant drug-related behavior among patients receiving opioids for chronic pain management. *Pain Med* **10**(8):1426–33.
57. Sultan P, Murphy C, Halpern S et al (2013) The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 60(9):840–54.

58. Melzack R, Schaffelberg D. Low-back pain during labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:901-5.
59. Lim G, Farrell LM, Facco FL, Gold MS, Wasan AD. Labor Analgesia as a Predictor for Reduced Postpartum Depression Scores: A Retrospective Observational Study. *Anesth Analg.* 2018 May;126(5):1598-1605.
60. Sng BL, Leong WL, Zeng Y et al. Early versus late initiation of epidural analgesia for labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD007238.
61. Sultan P, Murphy C, Halpern S et al. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2013;60(9):840–54.
62. Chan JJI, Gan YY, Dabas R, Han NLR, Sultana R, Sia ATH, SNG BL. Evaluation of association factors for labor episodic pain during epidural analgesia. *Journal of Pain Research.* 2019;12: 679-687.
63. Dresner M, Brocklesby J, Bamber J. Audit of the influence of body mass index on the performance of epidural analgesia in labour and the subsequent mode of delivery. *BJOG.* 2006; 113(10):1178–1181.
64. Hess PE, Pratt SD, Lucas TP, et al. Predictors of breakthrough pain during labor epidural analgesia. *Anesth Analg.* 2001; 93(2):414–418.
65. Hess PE, Pratt SD, Lucas TP, et al. Predictors of breakthrough pain during labor epidural analgesia. *Anesth Analg.* 2001; 93(2):414–418.
66. Goodman P, Mackey MC, Tavakoli AS. Factors related to childbirth satisfaction. *J Adv Nurs.* 2004; 46:212–9.
67. Lang AJ, Sorrell JT et al. Anxiety sensitivity as a predictor of labor pain. *Eur J Pain.* 2006; 10(3):263–270.
68. Labrecque M, Nouwen A, Bergeron M, Rancourt JF. A randomized controlled trial of nonpharmacologic approaches for relief of low back pain during labor. *J Fam Pract.* 1999; 48:259-63.
69. Goodman P, Mackey MC, Tavakoli AS. Factors related to childbirth satisfaction. *J Adv Nurs.* 2004; 46:212–9.
70. Lang AJ, Sorrell JT et al. Anxiety sensitivity as a predictor of labor pain. *Eur J Pain.* 2006; 10(3): 263–270.
71. Lee AM, Lam SK, Sze Mun Lau SM, Chong CSY, Chui HW, et al. Prevalence, Course, and Risk Factors for Antenatal Anxiety and Depression. *Obstet Gynecol.* 2007;110:1102–1111.

72. Dannenbring D, Stevens MJ, House AE. Predictors of childbirth pain and maternal satisfaction. *J Behav Med.* 1997;20:127–42.
73. Fridh G, Kopare T, Gaston-Johansson F, Norvell KT. Factors associated with more intense labor pain. *Res Nurs Health.* 1988;11:117–24.
74. Sheiner E, Sheiner EK, Shoham-Vardi I. The relationship between parity and labour pain. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998; 63: 287–8.
75. Lowe NK. Pain and discomfort of labour and birth. *J Obstet Gynaecol Neonatal Nurs.* 1996; 25: 82–92.
76. Beck CT. State of the science on postpartum depression: what nurse researchers have contributed-part 2. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2008; 33: 151–156.
77. Lee AM, Lam SK, Sze Mun Lau SM, Chong CSY, Chui HW, et al. Prevalence, Course, and Risk Factors for Antenatal Anxiety and Depression. *Obstet Gynecol.* 2007;110: 1102–1112.
78. Barker ED, Jaffee SR, Uher R, Maughan B. The contribution of prenatal and postnatal maternal anxiety and depression to child maladjustment. *Depress Anxiety.* 2010; 28: 696–702.
79. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Figueiredo B, Deeds O, et al. Comorbid depression and anxiety effects on pregnancy and neonatal outcome. *Infant Behav Dev.* 2010; 33: 23–29.
80. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain.* 2000; 85: 317–332.
81. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain.* 2000; 85: 317–332.
82. Gilkey DP, Keefe TJ, Peel JL, Kassab OM, Kennedy CA. Risk factors associated with back pain: a cross-sectional study of 963 college students. *J Manipulative Physiol Ther.* 2010; 33: 88–95.
83. Janwantanakul P, Sitthipornvorakul E, Paksaichol A. Risk factors for the onset of nonspecific low back pain in office workers: a systematic review of prospective cohort studies. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012; 35: 568–577.
84. Kindler LL, Jones KD, Perrin N, Bennett RM. Risk factors predicting the development of widespread pain from chronic back or neck pain. *J Pain.* 2010; 11: 1320–1328.
85. Croft PR, Lewis M, Papageorgiou AC, Thomas E, Jayson MI, et al. Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. *Pain.* 2001; 93: 317–325.

86. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet*. 1999; 354: 936–939.
87. Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms: an epidemiological study in seven specialities. *J Psychosom Res*. 2001; 51: 361–367.
88. Fink P, Toft T, Hansen MS, Ornbol E, Olesen F. Symptoms and syndromes of bodily distress: an exploratory study of 978 internal medical, neurological, and primary care patients. *Psychosom Med*. 2007; 69: 30–39.
89. Grillon C. Models and mechanisms of anxiety: evidence from startle studies. *Psychopharmacology*. 2008;199:421-37.
90. Roekelen, JE. *Elsvier's Dictionary of Psychological Theories*. Amsterdam, Elsevier. 2006.
91. Barlow, DH. *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic*. New York, The Guilford Press. 2002.
92. Begić, D. *Psihopatologija*, Medicinska naklada Zagreb, 2014.
93. Lazarus, R. S. *Emotion and adaptation*. London: Oxford University Press. 1991.
94. Chapter: Anxiety and Anxiety Disorders K. Wiedemann, in *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. 2001.
95. Spielberger CD, Gorsuch, RL, Lushene RE. *STAI: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press. 1970.
96. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg, PR, Jacobs, GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1983.
97. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory ("self-evaluation questionnaire")*. Palo Alto: California Consulting Psychologists Press. 1970.
98. Leal Pollyana Caldeira, Goes Tiago Costa, da Silva Luiz Carlos Ferreira, Teixeira-Silva Flavia. Trait vs. state anxiety in different threatening situations. *Trends Psychiatry Psychother*. [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Jan 05];39(3):147-157.
99. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-60892017000300147&lng=en. Epub Aug 14, 2017.
100. Kennedy BL, Schwab JJ, Morris RL, Beldia G. Assessment of state and trait anxiety in subjects with anxiety and depressive disorders. *Psychiatr Q*. 2001;72:263-76.
101. Spielberger CD. *Test Anxiety Inventory. Preliminary professional manual*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1980.

102. Lowry A, Matthew W. Hale. Serotonin and the Neurobiology of Anxious States. Hale Handbook of Behavioral Neuroscience. 2010; 21(3.6): 379-397.<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/trait-anxiety>.
103. Line SJ, Barkus C, Coyle C, et al. Opposing alterations in anxiety and species-typical behaviours in serotonin transporter overexpressor and knockout mice. Eur Neuropsychopharmacol. 2011; 21(1):108-116.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3038260/>
104. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science. 1996; 274:1527-1531.
105. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, Weinberger DR. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. Arch Gen Psychiatry. 2005; Feb; 62(2):146-52.
106. Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D et al. Amygdala–prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. Nat Neurosci. 2005; 8: 20–21.
107. Hariri AR, Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. Trends Cogn Sci. 2006; Apr; 10(4):182-91.
108. Reimold M, Batra A, Knobel A, Smolka MN, Zimmer A, Mann K, Solbach C, Reischl G, Schwarzler F, Grunder G, Machulla HJ, Bares R, Heinz A. Anxiety is associated with reduced central serotonin transporter availability in unmedicated patients with unipolar major depression. Molecular Psychiatry. 2008; 13, 606–613.
109. Begić, D. Psihopatologija. Medicinska naklada 2011.
110. Lanzenberger RR, Mitterhauser M, Spindelegger C, Wadsak W, Klein N, Mien LK, Holik A, Attarbaschi T, Mossaheb N, Sacher J, Geiss-Granadia T, Kletter K, Kasper S, Tauscher J. Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder. Biol Psychiatry. 2007 May; 1; 61(9):1081-9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.05.022
111. Adamec i sur., 2006. Adamec R, Burton P, Blundell J, Murphy DL, Holmes A. Vulnerability to mild predator stress in serotonin transporter knockout mice. Behavioural Brain Research. 2006; 170(1): 126-140.
112. Jennings KA, Loder MK, Sheward WJ, Pei Q, Deacon RM, Benson MA, Olverman HJ, Hastie ND, Harmar AJ, Shen S, Sharp T. Increased expression of the 5-HT transporter confers a low-anxiety phenotype linked to decreased 5-HT transmission. J. Neurosci. 2006; 26(35):8955–8964.

113. Ivanušić J, Harangozo A. "Psihološko-psihijatrijski aspekti liječenja boli", *Medicus*, vol.23, br. 1 Fenomen boli. 2014; 15-22.
114. Carter LE, McNeil DW, Vowles KE et al. Effects of emotion on pain reports, tolerance and physiology. *Pain Res Manag*. 2002;7:21–30.
115. Ivanec D. Psihološki čimbenici akutne boli. *Suvremena psihologija*. 2004; 7:271–309.
116. Trescot AM. Genetics and implications in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014; 28(2):153–66.
117. Searle R, Hopkins PM. Pharmacogenomic variability and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009; 103(1): 14–25.
118. Sadhasivam S, Chidambaran V, Olbrecht VA et al. Genetics of pain perception, COMT and postoperative pain management in children. *Pharmacogenomics*. 2014; 15(3): 277–84.
119. Kim H, Clark D, Dionne RA. Genetic contributions to clinical pain and analgesia: avoiding pitfalls in genetic research. *J Pain*. 2009; 10(7): 663–93.
120. Binder A, May D, Baron R, et al. Transient receptor potential channel polymorphism are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One*. 2011; 6(3): e17387.
121. Sabu J. Human pain and genetics: some basics. *Br J Pain*. 2013 Nov; 7(4): 171–178.
122. Devor M. Chapter 23. What are pain genes and why are they interesting? In: Mogil J, editor. (ed.) *Pain*(An updated review). Seattle, WA: IASP. Press, 2010; pp. 227–237.
123. Norbury TA, MacGregor AJ, Urwin J, et al. Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study. *Brain* 2007; 130: 3041–3049.
124. D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth*. 2008; 101: 8–16.
125. Diatchenko L, Nackley AG, Tchivileva IE, et al. Genetic architecture of human pain perception. *Trends Genet*. 2007; 23: 605–613.
126. Tegeder I, Adolph J, Schmidt H, et al. Reduced hyperalgesia in homozygous carriers of a GTP cyclohydrolase 1 haplotype. *Eur J Pain* 2008; 12: 1069–1077.
127. Lotsch J, Klepstad P, Doebering A, et al. A GTP cyclohydrolase 1 genetic variant delays cancer pain. *Pain*. 2010; 148: 103–106.
128. Kolesnikov Y, Gabovits B, Levin A, et al. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth Analg*. 2011; 112(2):448–53.

129. Lindstedt F, Lonsdorf TB, Schalling M, et al. Perception of thermal pain and the thermal grill illusion is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS One*. 2011; 6(3):e17752.
130. Lindstedt F, Berrebi J, Greayer E, et al. Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS One*. 2011;6(3):e18252.
131. Treister R, Pud D, Ebstein RP, et al. Association between polymorphisms in serotonin and dopamine-related genes and endogenous pain modulation. *J Pain*. 2011;12(8):875–83.
132. Palit S, Sheaff RJ, France CR, et al. Serotonin transporter gene (*5-HTTLPR*) polymorphisms are associated with emotional modulation of pain but not emotional modulation of spinal nociception. *Biol Psychol*. 2011; 86(3):360–9.
133. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274(5292):1527–31.
134. Buskila D, Neumann L. Genetics of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9(5):313–5.
135. Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4(1):13–25.
136. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(6):2542–2546.
137. Lesch KP, Balling U, Gross J, et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm*. 1994; 95(2):157–162.
138. Fillingim RB, Wallace MR, Herbstman DM, Ribeiro-Dasilva M, Staud R. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral Dis*. 2008 Nov;14(8):673–682.
139. Treister R, Pud D, Ebstein RP, Laiba E, Raz Y, Gershon E, Haddad M, Eisenberg E. Association between polymorphisms in serotonin and dopamine-related genes and endogenous pain modulation. *J Pain*. 2011; 12(8):875-83.
140. Tegeder I, Costigan M et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med*. 2006; 12(11):1269–1277.

141. Lotsch J, Belfer I et al. Reliable screening for a pain-protective haplotype in the GTP cyclohydrolase 1 gene (GCH1) through the use of 3 or fewer single nucleotide polymorphisms. *Clin Chem.* 2007; 53(6):1010–1015.
142. Landau R, Kern C et al. Genetic variability of the mu-opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women. *Pain.* 2008; 139(1):5–14.
143. Lindstedt F, Berrebi J, Greayer E, Lonsdorf TB, Schalling M, Ingvar M, Kosek E. Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS One.* 2011; Mar 28;6(3):e18252.
144. Gerretsen P, Pollock BG. Pharmacogenetics and the serotonin transporter in late-life depression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008; Dec;4(12):1465-78.
145. Hu XZ, Rush AJ, Charney D, et al. Association Between a Functional Serotonin Transporter Promoter Polymorphism and Citalopram Treatment in Adult Outpatients With Major Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64(7):783-792.
146. Kosek E, Jensen KB, Lonsdorf TB, Schalling M, Ingvar M. Genetic variation in the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, rs25531) influences the analgesic response to the short acting opioid Remifentanil in humans. *Mol Pain.* 2009; 5: 37.
147. Ohira H, Matsunaga M, Isowa T, Nomura M, Ichikawa N, Kimura K, Kanayama N, Murakami H, Osumi T, Konagaya T, Nogimori T, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J. Polymorphism of the serotonin transporter gene modulates brain and physiological responses to acute stress in Japanese men. *Stress.* 2009 Nov;12(6):533-43.
148. Aoki J, Hayashida M, Tagami M, Nagashima M, Fukuda K, Nishizawa D, Ogai Y, Kasai S, Ikeda K, Iwahashi K. Association between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *Neurosci Lett.* 2010; 479(1):40-3.
149. Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33: 312-319.
150. Kim JM, Stewart R, Kim SJ, Shin IS, Kim YH, Yoon JS. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 423-428.

151. Zalsman G, Huang Y, Oquendo MA, Burke AK, Hu X, Brent DA, Ellis SP, Goldman D, Mann JJ. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 1588-1593.
152. Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, von Widdern O, Höfels S, Gross M, Heidmann V, Kovalenko S, Eckermann A, Kölsch H, Metten M, Zobel A, Becker T, Nöthen MM, Propping P, Heun R, Maier W, Rietschel M. The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 247-251.
153. Oertel B, Lotsch J. Genetic mutations that prevent pain: implications for future pain medication. *Pharmacogenetics*. 2008; 9(2): 179–194.
154. Canli T, Lesch KP. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci*. 2007;10:1103-1109.
155. Crist RC & Berrettini WH. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014; 123: 25–33.
156. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*. 2007; 130: 25–30.
157. Song Z, Du B, Wang K, Shi X. Effects of *OPRM1* A118G Polymorphism on Epidural Analgesia with Fentanyl During Labor: A Meta-Analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2013; 17:10.
158. Zhang J, Zhang L, Zhao X, Shen S, Luo X, Zhang Y. Association between MDR1/CYP3A4/OPRM1 gene polymorphisms and the post-caesarean fentanyl analgesic effect on Chinese women. *Gene*. 2018; 661:78-84.
159. Zhen-Yu R, Xiao-Qing X, Yan-Ping B, Jia H, Le S, Jia-Hui D i sur: The Impact of Genetic Variation on Sensitivity to Opioid Analgesics in Patients with Postoperative Pain: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Pain Physician*. 2015; 18:131-152.
160. Mogil JS. Pain genetics: past, present and future. *Trends Genet*. 2012; 28(6): 258–66.
161. Ronald Melzack. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987; 30: 191-197.
162. Gaston-Johansson F, Albert M, Fagan E, Zimmerman L. Similarities in pain descriptions of four different ethnic-culture groups. *J Pain Symptom Manage*. 1990; 5(2):94-100.

163. Brouwers, E. P. M., van Baar, A. L., & Pop, V. J. M. Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behavior & Development*. 2001; 24(1): 95-106.
164. Dennis CL, Coghlan M, Vigod S. Can we identify mothers at-risk for postpartum anxiety in the immediate postpartum period using the State-Trait Anxiety Inventory? *J Affect Disord*. 2013; 150(3):1217-20.
165. Grant KA, McMahon C, Austin MP. Maternal anxiety during the transition to parenthood: a prospective study. *J Affect Disord*. 2008; 108(1-2):101-11.
166. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Paolo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1970.
167. Bozina N, Medved V, Kuzman MR, Sain I, Sertic J. Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J Psychopharmacol*. 2007;21(7):728-34.
168. Rauch JL, Johnson ME, Fei YJ, Li JQ, Shendarkar N, Hobby HM et al. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on SSRI trial outcome. *Biol Psychiatry*. 2002;51:723-732.
169. Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, Xu K, Arnold PD, Richter MA, Kennedy JL, Murphy DL, Goldman D. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5):815-26.
170. Lonsdorf TB, Rück C, Bergström J, Andersson G, Ohman A, Schalling M, Lindefors N. The symptomatic profile of panic disorder is shaped by the 5-HTTLPR polymorphism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(8):1479-83.
171. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0*. Armonk, NY: IBM Corp. 2012.
172. Kline, RB. *Principles and practice of structural equation modeling*. New York: Guilford Press. 2005.
173. Hooten WM, Hartman WR, Black JL, Lares HJ, Walker DL. Associations between serotonin transporter gene polymorphisms and heat pain perception in adults with chronic pain. *BMC Med Genet*. 2013; 14: 78.
174. Hooten WM, Townsend CO, Sletten CD. The triallelic serotonin transporter gene polymorphism is associated with depressive symptoms in adults with chronic pain. *J Pain Res*. 201;10:1071-1078.

175. Noskova T, Pivac N, Nedic G, Kazantseva A, Gaysina D, et al. Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008; 32:1735–1739.
176. Lindstedt F, Lonsdorf TB, Schalling M, Kosek E, Ingvar M. Perception of Thermal Pain and the Thermal Grill Illusion Is Associated with Polymorphisms in the Serotonin Transporter Gene. *PLoS One*. 2011; 6(3): e17752.
177. Ito A, Kumamoto E, Takeda M, Takeda M, Shibata K, et al. Mechanisms for Ovariectomy-Induced Hyperalgesia and Its Relief by Calcitonin: Participation of 5-HT1A-Like Receptor on C-Afferent Terminals in Substantia Gelatinosa of the Rat Spinal Cord. *J Neurosci*. 2000;20:6302–6308.
178. Ito A, Takeda M, Furue H, Shibata K, Hori M, et al. Administration of estrogen shortly after ovariectomy mimics the anti-nociceptive action and change in 5-HT1A-like receptor expression induced by calcitonin in ovariectomized rats. *Bone*. 2004;35:697–703.
179. Houwing DJ, Buwalda B, van der Zee EA, de Boer SF, Olivier JDA. The Serotonin Transporter and Early Life Stress: Translational Perspectives. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11:117.
180. Dannenbring D, Stevens MJ, House AE. Predictors of childbirth pain and maternal satisfaction. *J Behav Med*. 1997;20:127–42. Fridh G, Kopare T, Gaston-Johansson F, Norvell KT. Factors associated with more intense labor pain. *Res Nurs Health*. 1988; 11:117–24.
181. Siddall PJ, Cousins MJ. Persistent pain as a disease entity: implications for clinical management. *Anesth Analg*. 2004; 99(2): 510–20.
182. ANZCA Acute Pain Management: Scientific Evidence: Australian & New Zealand College of Anaesthetists (2nd Ed.) 2005.
183. Belfer I, Segall S. COMT genetic variants and pain. *Drugs Today (Barc)*. 2011;47(6):457–67.
184. Rakvag TT, Klepstad P, Baar C, et al. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain*. 2005;116(1–2):73–8.
185. Rakvag TT, Ross JR, Sato H, et al. Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol Pain*. 2008; 4:64.

186. Chou WY, Yang LC, Lu HF, et al. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(7):787–92.
187. Samer CF, Daali Y, Wagner M, et al. The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol*. 2010; 160(4):907–18.
188. Park HJ, Shinn HK, Ryu SH, et al. Genetic polymorphisms in the ABCB1 gene and the effects of fentanyl in Koreans. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(4):539–46.
189. Sabu J. Human pain and genetics: some basics. *Br J Pain*. 2013 Nov; 7(4): 171–178.

8. ŽIVOTOPIS

Prim. mr. sc. Lidija Fumić Dunkić, dr. med., specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, rođena je 1968. godine u Karlovcu, gdje je završila osnovnu i srednju školu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1994. godine. Tijekom studija dvije godine bila je demonstratorica na Katedri za histologiju i embriologiju. Poslijediplomski studij Klinička imunologija i alergologija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala je 1994. te 1998. godine magistrirala s temom Prognostički značaj retrospektivne analize Ki-67 antigena u prognozi planocelularnog karcinoma glave i vrata.

Obavezni pripravnički liječnički staž odradila je u Klinici za traumatologiju.

Specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja odradila je u Klinici za traumatologiju, a specijalistički ispit položila je 2003. godine. Od 1995. do 2007. radi u Klinici za traumatologiju, a od 2007. godine u Zavodu za anesteziologiju, intenzivno liječenje i liječenje boli. Poslijediplomski doktorski studij upisala je 2011. godine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Odlukom Ministarstva zdravstva priznat joj je naslov primarijusa 2017. godine. Od 2018. imenovana je v.d. voditeljicom Odjela za anesteziologiju Zavoda za anesteziologiju, intenzivno liječenje i liječenje boli.

Od 2012. do 2016. bila je predsjednica udruge Hrvatski centar za palijativnu skrb (HCPS) te kroz niz aktivnosti radila na promicanju svijesti o palijativnoj skrbi i njezinoj što kvalitetnijoj implementaciji u sustav zdravstva RH.

U posljednjih 10 godina radi u Ambulanti za liječenje boli te permanentno radi na unapređenju struke i uvođenju novih tehnika u liječenju boli.

Unatrag pet godine aktivno sudjeluje kao predavač na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu - dodiplomska nastava, na izbornom predmetu: End of life koju vodi prof. David Oliver. Predavanje je s temom Management of pain. Od 2018. godine radi kao vanjski suradnik na Hrvatskom katoličkom sveučilištu, Odjel za sestrinstvo. Autorica je i koautorica niza znanstvenih i stručnih radova, od toga osam u indeksiranim časopisima, te pet poglavlja u knjigama iz područja anesteziologije, liječenja boli i palijativne medicine. Objavila je 26 priopćenja na kongresima u Hrvatskoj i inozemstvu. Predavala je na brojnim kongresima i tečajevima u zemlji i inozemstvu. Aktivni je član Sekcije za bol Hrvatskog društva za palijativnu medicinu, Hrvatskog društva za liječenje boli te europskog (EFIC) i svjetskog (ISAP) društva za liječenje boli.

POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

Izvorni znanstveni i pregledni radovi

1. Fumic Dunkic L, Vuletic G. Significance of pain and anxiety experience in the choice of epidural analgesia in delivery. *Acta Clin Croat*. 2019; vol 58/2019.
2. Fumić Dunkić L, Kustura A. Organisational model of palliative care in the Republic Croatia-where are today? *Libri Oncol*. 2018; 46(2-3):60-64.
3. Kovačević I, Majerić Kogler V, Magdić Turković T, Fumić Dunkić L, Ivanec Ž, Petek D: Self-care of chronic musculoskeletal pain – experiences and attitudes of patients and health care providers. *BMC Musculoskeletal Disorder*. 2018;19:76 <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1997-7>.
4. Čerfalvi V, Benceković Ž, Fumić Dunkić L: Procjena sigurnosti bolesnika na primjerima stopa standardizirane bolničke smrtnosti. *Acta Med Croatica*. 2017;71: 121-125.
5. Demarin V, Bašić-Kes V, Zavoreo I, Bosnar-Puretić M, Rotim K, Lupret V, Perić M, Ivanec Ž, Fumić L, Lušić I, Aleksić-Shahibi A, Kovač B, Ivanković M, Šhobić M, Maslov B, Bomstein N, Niederkorn K, Sinanović O, Rundek T: Recommendation for neuropathic pain treatment. *Acta Clin Croat*. 2008; 47: 181-191.
6. Lončar Z, Župetić I, Fumić Dunkić L, Car D, Mičković V: The Results of burned patients. *Neurologica Croatica*. 200; Vol. 53, Suppl, 89-95.
7. Fumic Dunkic L, Katić V, Janjanin S, et al. Retrospective analysis of Ki-67 antigen expression in paraffin tissue blocks of laryngeal squamous cell carcinoma. *Am J Otorhinolaryng*. 2003; Mar-Apr 24 (2):106-110.
8. Katić V, Klapan I, Katić M, Čvorišćec D, Rišavi R, Čulo F, Merćep I, Fumić K, Fumić L, Gortan D: Acute upper respiratory-tract infections and indications for tonsillectomy in children.1. Immunoglobulin-synthesis in the palatine tonsil tissue. *Int J Pediatr Otorhi*. 1994 Jun; 29 (3): 169-178.

Poglavlja u knjizi

1. Lidija Fumić Dunkić: Liječenje akutnog bola kod traumatiziranog pacijenta. Uremović M, Davila S. I sur: Rehabilitacija ozljeda lokomotornog sustava, Medicinska knjiga. 2017; 104-108.
2. Lidija Fumić Dunkić: Klinički sindromi koje prati intenzivna kronična bol (perioperativna bol, karcinomska bol, neuropatska bol); Lidija Fumić Dunkić, Sanja Čosić: Liječenje maligne boli. Lončar Z, Rotim K: Bol, peti vitalni znak. Zdravstveno veleučilište. 2016; 12: 121-129. 18: 193-201.
3. Brkljačić M, Fumić Dunkić L, Lončar Z, Havelka Meštrović A: Razvoj palijativne medicine u Republici Hrvatskoj. Brkljačić M, Šamija M, Belev B, Strnad M, Čengić T: Palijativna medicina. Markulin d.o.o. 2013. 7: 103-119.
4. Lončar Z, Fumić-Dunkić L: Intenzivno liječenje bolesnika s opeklinama. Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J: Intenzivna medicina. Medicinska naklada 2008; 79:1080-1090.
5. Lončar Z, Fumić Dunkić L, Beker T: Liječenje i izvođenje anestezije kod opečenih bolesnika. Jukić M, Majerić Kogler V, Husedžinović I, Sekulić A, Žunić J: Klinička anesteziologija. Medicinska naklada. 2005; 66:874-880.